

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1936-1937

N° 35

Recherches
sur quelques Ménispermacées médicinales
des genres *Tinospora* et *Cocculus*

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Octobre 1937

PAR

LUCIENNE BEAUQUESNE

Pharmacien

Lauréate de la Faculté

Licenciée ès Sciences

JURY { MM. Em. PERROT, *Président.*
R. DELABY, *Agrégé.*
M. MASCRÉ, *Agrégé.*

ORLÉANS

SOCIÉTÉ NOUVELLE DE L'IMPRIMERIE DU LOIRET

37-39, rue du Bourdon-Blanc, 37-39

—
1937

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1936-1937

N° 35

Recherches
sur quelques Ménispermacées médicinales
des genres *Tinospora* et *Cocculus*

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Octobre 1937

PAR

LUCIENNE BEAUQUESNE

Pharmacien

Lauréate de la Faculté

Licenciée ès Sciences

JURY { MM. Em. PERROT, *Président.*
R. DELABY, *Agrégé.*
M. MASCRÉ, *Agrégé.*

ORLÉANS

SOCIÉTÉ NOUVELLE DE L'IMPRIMERIE DU LOIRET

37-39, rue du Bourdon-Blanc, 37-39

1937

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ① I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ① I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ① I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ① I. Botanique générale.
PERROT, C. ✱, ① I. Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ① I. Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ① I., membre de
l'Institut. Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. ✱, ① I. Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ① I. Pharmacie galénique
TASSILLY, O. ✱, ① I. Physique.
DAMIENS, ✱, ① I. Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, ① I. Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ① I. Chimie organique.
LUTZ, ✱, ① I. Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ① I. Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ① I. Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ① I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G.O. ✱, ① I. et DELÉPINE, O. ✱, ① I., membres de l'Institut
et GUERBET, ✱, ① I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, ✱, ① I. Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ① I. Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ① I. Hydrologie et Hygiène.
PICON, ① I. Minéralogie.
BACH, ① I. Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ① I.
PICON, ① I.
MASCRE, ① I.
FLEURY, ① I.

MM. BACH, ① I.
BEDEL, ① I.
RÉGNIER, ① I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ① I., *agrégé*, chargé des T. P. de 1^{re} année Chimie générale.
FLEURY, ① I. et RÉGNIER, ① I. : *agrégés*,
chargés des travaux de Chimie analytique
SOUÈGES, ① I. Micrographie.
LEROUX, ✱, ① I. Physique.
DEVAL, ✱, ① I. Microbiologie
DELABY, ✱, ① I., PICON, ① I. et MASCRE, ① I. :
agrégés, chargés des travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ① A.



A MON MAÎTRE

Monsieur le Professeur Em. PERROT

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

DIRECTEUR A L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES-ÉTUDES

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE D'AGRICULTURE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES COLONIALES

*Qui m'a fait le grand honneur
de présider cette thèse.*

*Hommage de respectueuse gra-
titude et de profonde admiration.*

A Monsieur le Professeur Agrégé M. MASCRÉ

PHARMACIEN-CHEF DE L'HÔPITAL LARIBOISIÈRE

*Qui a bien voulu s'intéresser
à mes recherches.*

Hommage de vive gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. DELABY

CHARGÉ DU COURS D'HYDROLOGIE ET D'HYGIÈNE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui a accepté de juger mon
travail.*

*Hommage de bien sincère
reconnaissance.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Mademoiselle M.-Th. FRANÇOIS

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

Témoignage d'affectueuse reconnaissance.

A Monsieur R. PARIS

DOCTEUR ÈS SCIENCES

DOCTEUR EN PHARMACIE

CHEF DE LABORATOIRE A L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES-ÉTUDES

Témoignage de vive reconnaissance.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Témoignage de profonde affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

INTRODUCTION

En dehors des principales drogues qu'elle fournit à la Matière médicale, la famille des Ménispermacées comprend une grande quantité de plantes qui, pour être peu connues, n'en sont pas moins appréciées des indigènes. Ils les considèrent, il est vrai, comme de véritables panacées, mais s'accordent à leur attribuer certaines propriétés essentielles fondées sur une longue expérience, et l'on aurait tort, dans l'orientation des recherches, de dédaigner ces indications empiriques.

C'est ainsi que, parmi les nombreuses espèces de *Tinospora* qui croissent abondamment dans les régions tropicales, quelques-unes sont réputées pour des fébrifuges remarquables.

L'attention de M. le Professeur Em. PERROT fut spécialement attirée par deux d'entre elles : l'une, africaine, le *Tinospora Bakis* Miers, l'autre asiatique, le *Tinospora crispa* Miers, généralement désignée en Indochine sous le nom suggestif de « liane-quinine ».

En raison de l'énorme importance des antithermiques dans la médecine coloniale indigène, le contrôle d'une telle hypothèse s'imposait. Il paraissait d'autant plus séduisant que ces espèces n'avaient fait l'objet d'aucune étude vraiment systématique.

On y avait signalé des principes amers, des alcaloïdes, des glucosides, mais sans justifier de façon valable leurs vertus curatives. Certains auteurs songèrent à la présence possible de berbérine. Plusieurs Ménispermacées en contiennent en effet, tout comme les Berbéridacées, et cela n'a rien de surprenant quand on sait que les deux familles sont extrêmement voisines et que la similitude des caractères botaniques entraîne souvent des analogies dans la composition chimique. Peut-être même faut-il voir ici, d'après M. le Professeur Em. PERROT, une conséquence manifeste

de l'apparition simultanée de ces familles dans les temps géologiques. Mais, en ce qui concerne les *Tinospora* envisagés, des opinions contradictoires prévalurent successivement, et la question demeurerait entière.

En 1933, notre camarade M. DEMAN présenta, pour l'obtention du Prix MENIER, un mémoire sur les Ménispermacées médicinales et toxiques. Comme développement de son travail, M. le Professeur Em. PERROT lui confia, peu après, l'étude de ces quelques *Tinospora*. Il ne put l'entreprendre, et notre Maître voulut bien, dès lors, nous en charger.

Une publication antérieure ayant intimement rapproché, au point de vue chimique, le *Tinospora Bakis* Miers et le *Cocculus Leaeba* DC., autre Ménispermacée tropicale, il fut décidé que nos recherches porteraient également sur cette drogue.

Nous devons enfin étudier, parallèlement au *Tinospora crispa* Miers, une espèce indomalaise récemment décrite sous le nom de *Tinospora tuberculata* Beumée.

Des échantillons de lianes, parfois accompagnés de renseignements, furent envoyés d'Indochine et du Sénégal grâce à la collaboration empressée des correspondants du Laboratoire.

Nous remercions tout particulièrement M. CREVOST, alors Directeur des Services agricoles du Tonkin et du Musée Maurice Long à Hanoï, son successeur M. BRAEMER, Ingénieur principal du Service de l'Agriculture, M. LAFFITTE, pharmacien Lieutenant-Colonel des troupes coloniales, chargé de mission en Afrique Occidentale française, M. BRANCOURT, pharmacien de la Marine.

Que notre Maître, M. le Professeur Em. PERROT, Membre de l'Académie de Médecine, de l'Académie d'Agriculture, de l'Académie des Sciences coloniales, nous permette de lui adresser nos remerciements les plus respectueux pour le grand honneur qu'il nous a fait en nous accueillant dans son Laboratoire des Hautes-Etudes Scientifiques et en présidant aujourd'hui cette thèse.

C'est sous sa haute direction et son autorité vigilante que nous nous sommes efforcée de mener à bien ce travail et d'apporter à la connaissance des drogues une modeste contribution. Si nous n'avons jamais manqué de matériaux pour l'étude chimique, nous le devons à ce Maître éminent

dont les nombreuses relations coloniales sont autant de preuves d'un inlassable dévouement à la France d'Outre-mer.

Nous assurons de notre gratitude M. le Professeur Agrégé MASCRÉ, Pharmacien-Chef de l'Hôpital Lariboisière, qui a eu la bonté de s'intéresser à ce travail en acceptant de le juger après l'avoir guidé de ses précieux conseils.

Nous sommes également reconnaissante à M. le Professeur Agrégé DELABY qui a bien voulu faire partie du jury de notre thèse.

C'est pour nous un agréable devoir de renouveler à Mademoiselle M.-Th. FRANÇOIS, Docteur ès sciences, Chargé de cours à la Faculté de Pharmacie de Nancy, l'assurance de notre affection reconnaissante. Elle a su nous communiquer son enthousiasme pour la recherche et diriger nos premiers essais dans une atmosphère de réelle sympathie dont nous garderons toujours le souvenir.

A. M. R. PARIS, Docteur ès sciences, chef de Travaux au Laboratoire de l'Ecole Pratique des Hautes-Etudes, nous adressons tous nos remerciements pour le concours efficace qu'il nous a patiemment offert dans les diverses parties de notre travail, avec ses suggestions judicieuses et son très aimable encouragement. Nous lui exprimons ici notre vive et sincère reconnaissance.

Que M. le Docteur R. WEITZ, assistant à la Chaire de Matière médicale, veuille croire à notre gratitude pour son aide si spontanée et si bienveillante dans le domaine de la documentation où sa grande expérience et son érudition bibliographique nous ont été indispensables.

Le Conseil de la Faculté de Pharmacie a bien voulu nous attribuer, plusieurs années de suite, une partie du legs POUSSON ; nous sommes heureuse de l'en remercier ici.

Enfin, nous ne saurions oublier M. GAGNEPAIN, Sous-Directeur du Laboratoire de Phanérogamie du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, M. le Docteur A. SALLET, le R. P. CAIUS, M. le Docteur MAHEU dont la disparition brutale nous a profondément attristée, MM. RONDEAU DU NOYER, GESTEAU, M.-M. JANOT, assistants à la Faculté de Pharmacie. Par leurs conseils ou leur collaboration matérielle, ils ont contribué à faciliter notre tâche, et nous les associons dans une même pensée reconnaissante.

PLAN DE LA THÈSE

	Pages
INTRODUCTION	11

PREMIERE PARTIE

ETUDE BOTANIQUE

CHAPITRE PREMIER.

A. — Généralités sur la famille des Ménispermacées :	
a) Morphologie externe.....	17
b) Structure histologique.....	18
B. — Note sur la classification de la famille.....	19
C. — Caractères du genre <i>Tinospora</i> :	
a) Description	22
b) Division	23
c) Distribution géographique.....	26
d) Cycle végétatif.....	29
D. — Notes sur le genre <i>Cocculus</i>	30

CHAPITRE II.

A. — Notes sur quelques <i>Tinospora</i> :	
a) <i>Tinospora crispa</i> Miers.....	31
b) <i>Tinospora tuberculata</i> Beumée.....	42
c) <i>Tinospora cordifolia</i> Miers.....	51
d) <i>Tinospora Bakis</i> Miers.....	52
B. — Notes sur le <i>Cocculus Leaeba</i> DC. :	
a) Distribution géographique.....	64
b) Cycle végétatif.....	65
c) Etude des organes.....	65

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CHIMIQUE

	Pages
CHAPITRE PREMIER. — Recherches antérieures :	
A. — Racines.....	78
B. — Tiges.....	82
CHAPITRE II. — Recherches personnelles :	
A. — Racines :	
a) <i>Tinospora Bakis</i> Miers.....	87
b) <i>Cocculus Leaeba</i> DC.....	124
B. — Tiges :	
a) <i>Tinospora crispa</i> Miers.....	132
b) <i>Tinospora tuberculata</i> Beumée.....	145

TROISIÈME PARTIE

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER.

A. — Emploi indigène de quelques <i>Tinospora</i> et du <i>Cocculus Leaeba</i> DC	149
B. — Histoire thérapeutique	154

CHAPITRE II. — **Essais pharmacodynamiques :**

A. — Action des alcaloïdes totaux du Bakis	157
B. — Action de la palmatine.....	162
C. — Action du principe amer (picrorétine).....	165
CONCLUSIONS	167
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	171

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE BOTANIQUE

CHAPITRE PREMIER

A. - Généralités sur la famille des Ménispermacées

a) Morphologie externe

C'est vers 1705 que le genre *Menispermum* fut décrit pour la première fois par TOURNEFORT. L'aspect réniforme de la graine qu'exprime le mot latin devait servir plus tard à caractériser toute une famille d'assez grande envergure : celle des Ménispermacées.

Les plantes qui la composent croissent presque toutes dans les régions tropicales. Elles atteignent rarement, de part et d'autre de l'équateur, une latitude de 50°.

Des 30 genres admis par BAILLON en 1872, 4 seulement : *Cocculus*, *Cissampelos*, *Menispermum* et *Pachygone* sont répandus dans les deux continents ; 19 appartiennent exclusivement à l'Ancien Monde et 7 au Nouveau : *Abuta*, *Anomospermum*, *Chondodendron*, *Odontocarya*, *Sciadotenia*, *Sychnosepalum*, *Calycocarpum*, ce dernier étant particulier à l'Amérique du Nord [10].

Les Ménispermacées sont des plantes ligneuses, le plus souvent volubiles, à feuilles isolées, simples, palmatinerviées, sans stipules.

Leurs fleurs, petites et verdâtres, sont groupées en grappes, cymes ou panicules, rarement solitaires. Elles sont unisexuées dioïques, souvent sur le type trois, avec deux verticilles au calice, à la corolle et à l'androcée.

Les pétales, d'ordinaire plus petits que les sépales, sont presque toujours au nombre de 6, parfois de 9 (*Menispermum*) ou de 12 (*Chondodendron*). La corolle peut disparaître (*Abuta*, *Anamirtées*) ou se réduire à une cupule (*Cissampelos*).

L'androcée est habituellement formé de 6 étamines, libres ou soudées par leurs filets, dont les anthères quadrilobées ont deux loges à déhiscence longitudinale.

L'ovaire comprend en général 3 carpelles distincts renfermant chacun un ovule épitrope ou semi-anatrope pendant.

Le fruit est une drupe le plus souvent réniforme.

La graine présente au niveau du hile une saillie interne (« condyle » de Miers) qui accentue la courbure de l'amande. L'albumen est charnu, lisse ou ruminé, parfois nul (*Pachygonées*), les cotylédons appliqués l'un contre l'autre (*Coccu-lées*) ou divergents (*Tinosporées*, *Anamirtées*).

Les Ménispermacées présentent des affinités plus ou moins grandes avec quelques autres familles appartenant, comme elles, aux Dialypétales-Hypogynes-Thalamiflores, et plus spécialement à l'ordre des Polycarpiques (GUIGNARD [57]).

Voisines des Magnoliacées, en particulier de la tribu des Schizandrées, elles se rapprochent aussi des Anonacées, ce qui avait conduit ADANSON à placer les *Menispermum* parmi ses Anones.

Elles présentent surtout de grandes analogies avec les Berbéridacées. Les plantes volubiles qui composent la tribu des Lardizabalacées relie en effet cette dernière famille aux Ménispermacées, dont elles diffèrent principalement par la pluralité des ovules et la nature du fruit (baie ou parfois capsule).

b) Structure histologique

Dans les tiges des Ménispermacées, le système conducteur est toujours constitué par des faisceaux isolés, caractère qui

traduit une organisation idéale et qu'on trouve assez rarement chez les Dicotylédones.

Le péricycle, hétérogène, comprend très souvent deux sortes de tissus : vers l'extérieur, des fibres scléreuses disposées en arcs ou en anneau sinueux, vers l'intérieur, un parenchyme cellulosique.

Les faisceaux, séparés par de larges bandes parenchymateuses, ont un liber en demi-cercle et un bois compact dont les vaisseaux sont particulièrement développés dans le cas des lianes.

Les tiges et les racines, facilement confondues par leur aspect histologique très comparable, présentent assez souvent des anomalies de structure.

On constate en effet, chez certaines espèces, des formations surnuméraires (ou tertiaires) qui prennent naissance dans le parenchyme cortical. Suivant l'activité des cambiums anormaux, les assises libéro-ligneuses peuvent rester concentriques ou se développer excessivement d'un seul côté en rejetant la moelle à la périphérie.

L'appareil sécréteur, étudié par MAHEU [92], comporte, d'après lui, trois sortes d'organes disséminés dans les parenchymes ; ce sont, suivant les espèces, des laticifères à tannin, des laticifères à caoutchouc ou des cellules sécrétrices à essence. Les premiers sont de beaucoup les plus fréquents.



B. - Note sur la classification de la famille

En 1789, A.-L. DE JUSSIEU [72] réunissait sous le nom de Ménispermées les cinq genres suivants : *Cissampelos* L., *Ménispermum* Tourn., *Leaeba* Forsk., *Epibaterium* Forsk., *Abuta* Aubl.

Successivement appelé Ménispermoidées par VENTENAT, Ménispermées par JEAUME, ce groupe de plantes doit sa désignation actuelle à A.-P. DE CANDOLLE. En 1824 [22], cet auteur établissait dans la famille des Ménispermacées trois tribus dont une seule, celle des Ménispermées, subsistera par

la suite ; les deux autres : Lardizabalées et Schizandrées, appartiennent respectivement aux Berbéridacées et aux Magnoliacées.

Quelques années plus tard, ENDLICHER [36] augmente le nombre des genres et supprime les Schizandrées.

C'est à MIERS qu'on doit l'étude la plus importante sur les Ménispermacées, puisque les publications qu'il leur a consacrées s'échelonnent sur trente-cinq ans. En 1851 [98], il y distingue, d'après l'aspect de l'embryon, six tribus dont il exclut les Lardizabalées : *Heteroclineæ*, *Anomospermeæ*, *Tiliacoreæ*, *Leptogoneæ*, *Platygoneæ*, *Pachygoneæ*. Il décrit alors quarante genres ; plus tard, il en comptera cinquante-neuf, divisés en trois cent vingt espèces.

Vers 1862, BENTHAM et HOOKER [12], pour une trentaine de genres et une centaine d'espèces, admettent seulement quatre tribus, selon les caractères des carpelles, du fruit et de la graine : *Tinosporeæ*, *Cocculeæ*, *Cissampelideæ*, *Pachygoneæ*. La première correspond sensiblement aux *Heteroclineæ* de MIERS.

Pour BAILLON, en 1872, la division est la même, mais la tribu des *Chasmanthereæ* remplace celle des *Tinosporeæ* [10].

La plus récente monographie des Ménispermacées nous paraît être celle de DIELS, qui date de 1910 [32].

L'auteur rétablit la tribu des *Tinosporeæ* et lui en adjoint sept autres : *Triclisieæ*, *Peniantheæ*, *Anamirteæ*, *Fibraureæ*, *Anomospermeæ*, *Hyperbaeneæ*, *Cocculeæ*. Il évalue à soixante-trois le nombre des genres et à trois cent cinquante-sept celui des espèces.

Malgré l'ampleur et la précision du travail de DIELS, nous préférons adopter ici, en nous limitant à quelques genres pour plus de clarté, la classification récemment indiquée par L. BEILLE [11].

D'après ce botaniste, les Ménispermacées comprendraient une vingtaine de genres et une centaine d'espèces. La répartition en quatre tribus semble inspirée de BENTHAM et HOOKER avec des modifications : scission des *Tinosporeæ* de ces auteurs en *Tinosporées* et *Anamirtées*, réunion de leurs *Cocculeæ* et *Cissampelideæ* sous le nom de *Cocculées*.

Nous avons résumé dans un tableau dichotomique les caractères et les subdivisions de ces tribus.

Tribus	Sous-Tribus	Principaux genres
Graine pourvue d'albume Albume lisse Cotylédons superposés COCULIFES. Condyle renflé, ovoïde ou sphérique Condyle étroit en forme de cloison Péricarpe non différencié Endocarpe souvent sculpté. TINOSPORÉES Péricarpe non différencié Endocarpe lisse. ANAMIRTÉES. PACHYGONÉES	Etamines libres Plusieurs carpelles MÉNISPERMINÉES . . . Etamines soudées Un carpelle CISSAMPÉLINÉES . . . TILIACORINÉES . . . Etamines inclinées en dedans à anthères globuleuses Etamines dressées, à anthères allongées . . .	Fleur ♂ 6-9 étamines. Fleur ♀ : style simple. Feuilles ni peltées, ni cordiformes, <i>Cocculus</i> DC. Fleur ♂ 12-24 étamines. Fleur ♀ : style bifurqué Feuilles peltées ou cor- diiformes. <i>Menispermum</i> Tourn. <i>Cissampelos</i> L. <i>Abuta</i> Aubl. Etamines libres <i>Jatropha</i> Miers Etamines soudées, <i>Chasmanthera</i> Hochst. <i>Tinospora</i> Miers <i>Anamirta</i> Colebr. <i>Chondodendron</i> R. et Pav.

C. - Caractères du genre *Tinospora*

Le genre *Tinospora* (*tinus* et *τινορα*, semence composée) a été créé en 1851 par MIERS [98] qui en a précisé les caractères dans des publications ultérieures [99]. Il le rangeait alors dans ses *Heteroclineæ*, avec d'autres Ménispermacées dont l'albumen et l'embryon présentaient un aspect analogue.

Ce genre a donné son nom à la tribu des Tinosporées décrite pour la première fois, vers 1862, par BENTHAM et HOOKER [12], bien que BAILLON l'ait considéré peu après comme une simple section du genre *Chasmanthera* au même titre que les *Jateorhiza* [9].

a) Description

Les *Tinospora* sont des lianes élevées, à feuilles cordées ou sagittées.

Leurs inflorescences, axillaires, sont des grappes, parfois des panicules.

Les fleurs, solitaires ou groupées en petites cymes à l'aiselle de bractées écailleuses, comportent six sépales dont les trois intérieurs sont souvent beaucoup plus grands, et six pétales, rarement trois, moins développés que les sépales internes et quelquefois onguiculés.

La fleur mâle est pourvue de six étamines dressées, opposées aux pétales (GAGNEPAIN), dont les filets libres portent des anthères allongées à déhiscence longitudinale.

Dans la fleur femelle, on distingue six staminodes claviformes. L'ovaire, globuleux, comprend en général trois carpelles, rarement six, à stigmate crénelé ou lobé, contenant chacun un ovule anatrope.

Le fruit est une drupe ovoïde, plus ou moins comprimée, conservant à sa partie supérieure la cicatrice du style. Le noyau est osseux, réniforme et souvent sculpté.

La graine, méniscoïde, renferme, dans un albumen ruminé, un embryon à cotylédons foliacés divergents.

b) Division

C'est à LINNÉ [89] qu'on doit, dès 1805, la première description systématique de certains *Tinospora* sous le nom de *Menispermum*. Treize ans plus tard, A.-P. DE CANDOLLE les rangeait dans les *Cocculus* [21].

Lorsqu'il fut créé par MIER, le genre *Tinospora* ne comprenait que onze espèces.

Réduit à six par BENTHAM et HOOKER, leur nombre a été ramené à une dizaine par BACKER [7].

En 1910, dans son importante monographie des Ménispermacées, DIELS admet vingt-quatre espèces de *Tinospora* dont il donne une classification (voir tableau p. 24 et 25).

D'après DIELS, ces espèces présentent respectivement un certain nombre de synonymes. C'est ainsi qu'il faudrait considérer comme identiques :

T. Rumphii Boerl. et *T. Thorelii* Gagnep. Cette dernière espèce, retrouvée par l'auteur, ne posséderait en effet que trois pétales.

T. smilacina Benth. et *T. Walcottii* F. Muell.

T. cordifolia Miers et *T. palminervis* Miers, *Menispermum cordifolium* Willd., *Cocculus cordifolius* DC., *Cocculus convolvulaceus* DC., *Cocculus verrucosus* Wall., « Cit-amerdu » Rheede.

T. Mastersii Diels et *T. crispa* Miers.

T. Teysmannii Boerl. et *T. sumatrana* Boerl.

T. cordifolia Miers et *T. palminervis* Miers, *Menispermum tomentosum* Roxb.

T. crispa Diels et *T. uliginosa* Miers, *Menispermum crispum* L., *Menispermum verrucosum* Flem., *Menispermum tuberculatum* Lam., *Cocculus crispus* DC., *Cocculus bantamensis* Blume, *Cocculus coriaceus* Blume, « Funis felleus » Rumphius.

T. reticulata Miers et *Menispermum rimosum* Blanco (?)

Bien plus, certains *Tinospora*, jusque là décrits comme tels, sont alors reconnus pour appartenir à des genres différents.

A. — Pétales extérieurs plus courts que les intérieurs.

**a) PÉTALES DE LA FLEUR ♂ A PEINE COURBÉS OU ENROULÉS
SUR LES BORDS**

- a) 3 pétales, égaux aux étamines et soudés à elles par la base 1. *T. Rumphii* Boerl.
β) 6 pétales plus courts que les étamines et indépendants d'elles.

I. — Pétales membraneux.

1. Feuilles membraneuses, tronquées à la base ou émarginées, un peu cordées 2. *T. subcordata* Diels
2. Feuilles papyracées, coupées à la base, sagittées-triangulaires. Pétales de la fleur ♂ non onguiculés... 3. *T. polygonoides* Diels
3. Feuilles papyracées, tronquées à la base, ou réniformes, ou cordées, pléomorphes. Pétales de la fleur ♂ onguiculés 4. *T. smilacina* Benth.

II. — Pétales charnus, visibles. Feuilles étroites.

1. Inflorescence ♂ formée de fleurs serrées ou solitaires, presque sessiles.

* Sépales ovales ou obovales. Pétales courtement onguiculés.

Feuilles ovales 5. *T. Merrittiana* Diels

Feuilles triangulaires-ovales 6. *T. negrotica* Diels

** Sépales lancéolés. Pétales longuement onguiculés 7. *T. Haritandii* Diels

2. Inflorescence ♂ à fleurs lâches fasciculées.

* Feuilles sagittées-ovales 8. *T. capillipes* Gagnep.

** Feuilles sagittées-lancéolées 9. *T. sagittata* Gagnep.

*** Feuilles retroussées-dentées 10. *T. dentata* Diels

**b) PÉTALES DE LA FLEUR ♂ COURBÉS OU ENROULÉS
SUR LES BORDS**

- a) Endocarpe ovoïde, dos à côte, le reste plan.**

- I. — Endocarpe de 6-8 mm. de long., 5-6 mm. de large. Feuilles cordées à la base.

1. Pétales de la fleur ♂ longs
de 1 mm., arrondis 11. *T. cordifolia* Miers
2. Pétales de la fleur ♂ longs
de 2-2,5 mm., ovales..... 12. *T. Bakis* Miers
- II. — Feuilles peu cordées à la base, émarginées ou tronquée.
Endocarpe de 15 mm. de long., de 9 mm. environ de
large.
 1. Feuilles très glabres..... 13. *T. Mastersii* Diels
 2. Feuilles jeunes pubescentes. 14. *T. nudiflora* Kurz
- β) Endocarpe ellipsoïde, rugueux-verruqueux ou hérissé de très
petits tubercules.
 - I. — Endocarpe hérissé..... 15. *T. Teysmannii* Boerl.
 - II. — Endocarpe rugueux-verru-
queux gros.
 1. Endocarpe long de 9-12 mm. 16. *T. andamanica* Diels
 2. Endocarpe long de 35-40 mm. 17. *T. macrocarpa* Diels
- γ) Endocarpe le plus souvent à 6 angles, visiblement tuberculeux.
 - I. — Feuilles velues sur les deux faces, surtout l'infé-
rieure 18. *T. malabarica* Miers
 - II. — Feuilles glabres.
 - I. Sépales internes longs d'environ 2,5 mm.
 - * Endocarpe à dos caré-
né, le reste verru-
queux. 19. *T. crispa* Diels
 - ** Endocarpe entièrement
rugueux-hérissé 20. *T. celebica* Diels
 2. Sépales internes longs de 4-5 mm.
 - * Inflorescence ♂ en
pseudo-grappe 21. *T. reticulata* Miers
 - ** Inflorescence ♂ étroi-
tement pseudo-pani-
culée 22. *T. dissitiflora* Diels

B. — Sépales à peu près égaux.

- a) Feuilles entières, glabres. Fleurs
sessiles 23. *T. sumatrana* Becc.
- b) Feuilles trilobées, velues. Fleurs
pédicellées 24. *T. trilobata* Diels

DIELS remplace le *Tinospora crispa* Miers par l'espèce nouvelle *Tinospora Mastersii*. D'autre part, les synonymes qu'on lui attribue généralement doivent être assimilés, d'après cet auteur, à une espèce de même nom créée par lui et dont les caractères distinctifs sont donnés dans le tableau précédent.

Depuis 1910, la liste s'est accrue de quelques autres espèces qui ne sont pas encore rentrées dans la classification générale. Nous empruntons leurs noms à l'*Index Kewensis* [70].

- T. homosepala* Diels
- T. Peekelii* Diels
- T. Curtisii* Ridley
- T. gibbericaulis* Hand.-Mazz.
- T. glandulosa* Merrill
- T. coriacea* Beumée
- T. tuberculata* Beumée

Le même ouvrage mentionne encore le *Tinospora Berneyi* F. M. Bailey non indiqué par DIELS bien que déjà déterminé à l'époque de son étude, ce qui porte à trente-deux le nombre des espèces actuellement connues.

c) Distribution géographique

Le genre *Tinospora* se rencontre dans les régions tropicales, entre le 25° degré de latitude nord et le 15° degré de latitude sud. Il croît en Afrique, mais surtout en Asie et en Océanie. On ne le trouve pas en Amérique.

En tenant compte de la classification et de la synonymie établies par DIELS et des déterminations complémentaires, on peut situer ainsi, dans leurs pays d'origine, les différentes espèces de *Tinospora* :

- AFRIQUE..... *T. Bakis* Miers
- ASIE..... Inde..... *T. cordifolia* Miers
- T. malabarica* Miers
- T. nudiflora* Kurz
- T. andamanica* Diels
- T. Mastersii* Diels (Assam)

Indochine. . . .	<i>T. capillipes</i> Gagnep. (Tonkin)	
Chine.	<i>T. sagittata</i> Gagnep.	
	<i>T. gibbericaulis</i> Hand.-Mazz.	
Formose.	<i>T. dentata</i> Diels	
Iles Mariannes	<i>T. homosepala</i> Diels	
OGÉANIE. . .	<i>T. reticulata</i> Miers	Philippines
Malaisie.	<i>T. Merrilliana</i> Diels	
	<i>T. negrotica</i> Diels	
	<i>T. Rumphii</i> Boerl.	
	<i>T. Teysmannii</i> Boerl.	
	<i>T. celebica</i> Diels (Célèbes)	
	<i>T. Havilandii</i> Diels	Bornéo
	<i>T. trilobata</i> Diels	
	<i>T. glandulosa</i> Merrill	
	<i>T. sumatrana</i> Becc. (Sumatra)	
	<i>T. macrocarpa</i> Diels	
	<i>T. subcordata</i> Diels	
	<i>T. Curtisii</i> Ridley	
	<i>T. coriacea</i> Beumée	
	<i>T. tuberculata</i> Beumée	
	<i>T. crispa</i> Diels	
Mélanésie .		
Nouv.-Guinée.	<i>T. dissitiflora</i> Diels	
	<i>T. polygonoides</i> Diels	
Australie.	<i>T. smilacina</i> Benth.	
	<i>T. Berneyi</i> F. M. Bailey	
Iles Bismarck.	<i>T. Peckelii</i> Diels	

Il est évident qu'une telle classification n'a rien de rigoureux et que certaines espèces se rencontrent indistinctement dans des régions différentes. C'est ainsi qu'on trouve à la fois dans l'Inde et la Malaisie les espèces : *T. Rumphii* Boerl., *T. malabarica* Miers, *T. crispa* Diels, et que les deux dernières sont également fréquentes en Indochine. Par contre, plusieurs autres semblent nettement localisées, en particulier celles des îles du Pacifique.

Les deux cartes qui suivent ont été dressées d'après les données précédentes et illustrent la répartition des *Tinospora* en Asie (Inde, Chine, Indochine) et en Océanie.

LÉGENDE DES PLANCHES I ET II

1. *Tinospora cordifolia* Miers
2. — *crispa* Miers
3. — *malabarica* Miers
4. — *nudiflora* Kurz
5. — *reticulata* Miers
6. — *smilacina* Benth.
7. — *sumatrana* Becc.
8. — *Rumphii* Boerl.
9. — *Teysmannii* Boerl.
10. — *andamanica* Diels
11. — *Berneyi* F. M. Bailey
12. — *capillipes* Gagnep.
13. — *celebica* Diels
14. — *dentata* Diels
15. — *dissitiflora* Diels
16. — *Havilandii* Diels
17. — *macrocarpa* Diels
18. — *Mastersii* Diels
19. — *Merrilliana* Diels
20. — *negrotica* Diels
21. — *polygonoides* Diels
22. — *sagittata* Gagnep.
23. — *subcordata* Diels
24. — *trilobata* Diels
25. — *homosepala* Diels
26. — *Peckelii* Diels
27. — *Curtisii* Ridley
28. — *gibbericaulis* Hand.-Mazz.
29. — *glandulosa* Merrill
30. — *coriacea* Beumée
31. — *tuberculata* Beumée

d) Cycle végétatif

Les *Tinospora* croissent dans les petits bois et les taillis à une altitude assez faible. Ces lianes, extrêmement volubiles, s'enroulent de gauche à droite et atteignent parfois jusqu'à dix mètres. Souples et vigoureuses, elles enserrant activement les arbres voisins, même les plus élevés, qui, entre leurs tiges minces, presque sans feuilles en hiver, paraissent, à quelque distance, prisonniers d'un réseau de câbles. Ce curieux aspect, déjà traduit par RUMPHIUS [122] dans le mot latin « *Funis* », est décrit de façon pittoresque au début de l'étude d'ALTHEER [3].

Les branches, d'un brun verdâtre et de la grosseur d'un doigt, sont en général couvertes de tubercules verruqueux disposés irrégulièrement. Seuls, les très jeunes rameaux, vert pâle, glabres ou pubescents suivant les espèces, en sont à peu près dépourvus.

Ces protubérances, très développées chez le *Tinospora crispa*, n'ont aucun rôle dans la fixation des tiges contre leur support, mais, par la rugosité qu'elles déterminent, elles contribuent certainement à renforcer l'adhérence et favorisent ainsi l'entrelacement des branches. D'après POULSEN [117], elles seraient constituées par une simple prolifération des tissus particulièrement rapide au-dessous des stomates et la formation ultérieure d'un épaississement de liège ; l'auteur s'en est assuré en observant leur évolution dans le cas du *Tinospora crispa* Miers. Mais pour TREUB [132] et bien d'autres botanistes : MIERS [99], MIQUEL [100], GAGNEPAIN [51], SANTOS [125], ce ne sont que des lenticelles de dimensions inusitées, dont elles présentent la structure normale.

Le suber s'exfolie de bonne heure, surtout dans les parties planes, en une mince pellicule papyracée plus ou moins brune.

Ces plantes ont une vitalité remarquable. Leurs tiges émettent, parfois d'une grande hauteur, de longues racines aériennes filiformes qui cherchent aussitôt à atteindre le sol pour s'y fixer. De même, un rameau sectionné garde longtemps sa faculté de végétation et, abandonné sur un sol humide, produit rapidement des feuilles et des racines

adventives. D'où l'efficacité du bouturage et la conservation possible des lianes pendant plusieurs semaines : au cours de notre travail, nous avons entre autres reçu du Tonkin un superbe échantillon de *Tinospora crispa* dont les tiges, fraîches et succulentes, semblaient avoir été séparées de la plante mère quelques heures auparavant.

Les feuilles, glabres ou velues, peu abondantes sur les vieilles branches, sont le plus souvent cordiformes et très comparables à celles des Dioscoréacées (pl. 3). Longues de 3 à 15 cm., elles offrent une consistance membracuse et une nervation palmée.

De très petites fleurs blanc verdâtre sont groupées en grappes élégantes d'environ 10 cm.

Les fruits sont des drupes ovoïdes ou globuleuses ne dépassant guère 15 cm. et devenant rouges à la maturité.



D. - Notes sur le genre *Cocculus*

N'ayant pas ici à entreprendre une étude détaillée du genre *Cocculus* dont nous n'avons examiné qu'une seule espèce, nous exposerons brièvement les principaux caractères qui le distinguent du genre *Tinospora*.

Ces caractères différentiels, indiqués en partie dans un précédent tableau (p. 21), résident surtout dans la graine : chez les *Cocculées*, *l'albumen est lisse et les cotylédons superposés*. D'autre part, *les pétales sont munis d'oreilles latérales recourbées vers l'intérieur*.

Dans le genre *Cocculus*, les étamines, parfois au nombre de neuf, s'ouvrent transversalement, la fleur femelle comporte souvent six carpelles et, dans le fruit, la cicatrice du style est basilaire. Enfin, les feuilles sont rarement cordiformes.

DIELS admet onze espèces de *Cocculus* qui croissent dans les régions chaudes d'Asie orientale, dans presque toute l'Afrique et dans l'Amérique du Nord.

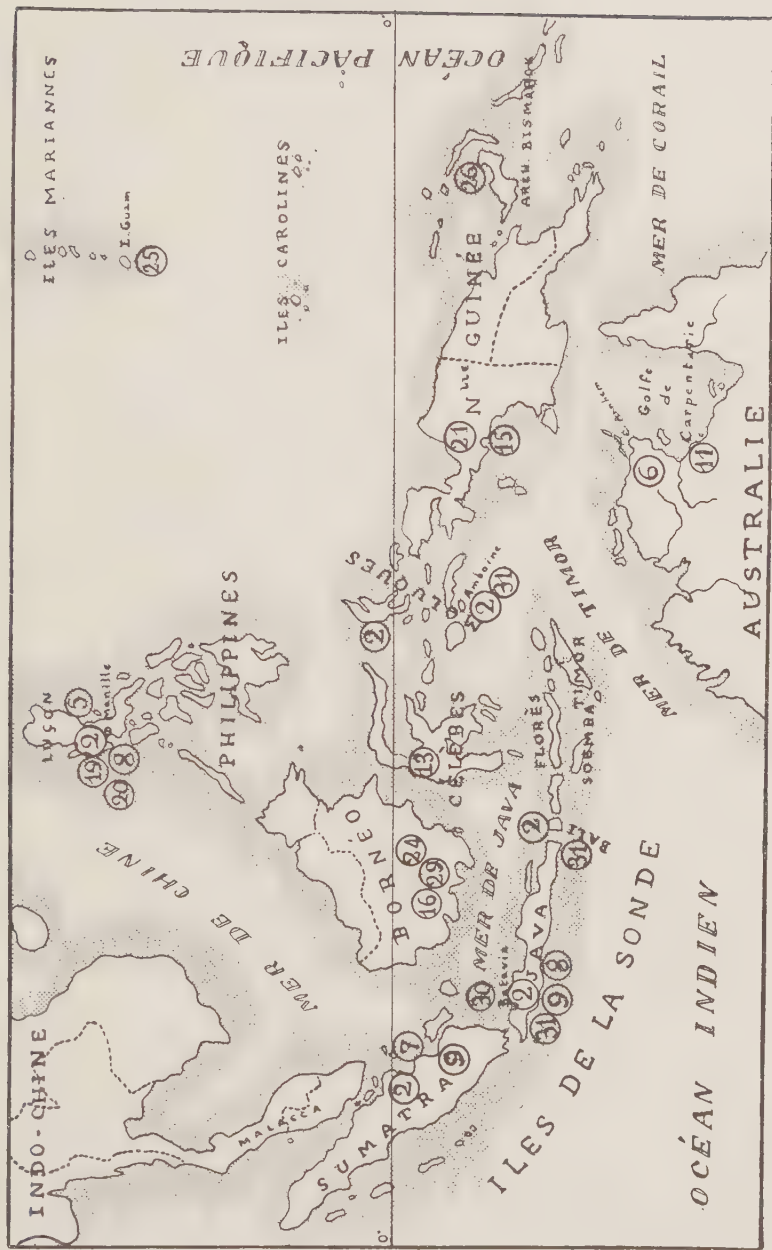


PLANCHE 2. — Répartition des *Tinospora* en Océanie.

CHAPITRE II

A. - Notes sur quelques *Tinospora*

a) *Tinospora crispa* Miers

D'après un récent article de CREVOST et PÉTELOT [28], la plante que l'on désigne communément en Indochine sous le nom de « liane-quinine » n'est autre que le *Tinospora crispa* Miers.

Or, depuis 1910, cette dénomination n'aurait plus lieu d'exister.

Dans sa monographie des Ménispermacées, DIELS a en effet établi que le *Tinospora* habituellement décrit comme *T. crispa* Miers ne correspondait pas à l'espèce originale de MIERS. Il en a donc fait une espèce nouvelle, le *T. crispa* Diels, qui réunit les synonymes attribués par MIERS aux *T. crispa* et *uliginosa* :

Menispermum crispum L.
M. verrucosum DC.
M. tuberculatum Lam.
Cocculus crispus DC.
C. bantamensis Blume
C. coriaceus Blume
« *Funis felleus* » Rumphius

Le *T. crispa* Miers devrait être appelé désormais *T. Mastersii* Diels.

L'auteur base sa distinction sur l'aspect de l'endocarpe : côte dorsale dans le *T. Mastersii* Diels, six angles et tubercules dans le *T. crispa* Diels.

Ceci est en accord avec l'opinion de MIERS lui-même qui approuvait COLEBROOKE [26] dans son attribution antérieure d'un noyau lisse au *T. crispa* caractère confirmé beaucoup plus tard par GAGNEPAIN [51].

Signalons cependant, dans l'intervalle, un avis contraire émis par KURZ [83] qui se réfère au travail de MIERS pour décrire un noyau verruqueux chez le *T. crispa*.

En admettant la rigueur des déterminations faites par DIELS, on pourrait se demander si la « liane-quinine » doit être rapportée au *T. Mastersii* Diels (= *T. crispa* Miers) ou au *T. crispa* Diels.

Le seul critérium serait évidemment une nouvelle étude du fruit. Il est tout à fait regrettable que, malgré nos efforts, les échantillons indispensables n'aient pu être envoyés au Laboratoire.

Toutefois, à défaut d'une conclusion motivée, il nous est possible d'exprimer quelques arguments.

Les fleurs du *T. Mastersii* Diels ne sont mentionnées par aucun des deux auteurs, alors que tous les autres botanistes s'accordent à reconnaître aux

fleurs de *T. crispa* Miers des caractères précis énoncés par DIELS dans la description de son *T. crispa* Diels. Or, nous avons reçu des fleurs mâles comparables en tous points aux précédentes.

D'autre part, le *T. Mastersii* Diels paraît être exclusivement hindou puisque son aire de dispersion est localisée à l'Assam. Le *T. crispa* Diels est, au contraire, largement répandu en Asie tropicale. Or, la « liane-quinine » étudiée dans ce mémoire provenait toujours du Tonkin.

Il est donc permis de croire que le *T. crispa* connu en Indochine sous le nom de « liane-quinine » est le *T. crispa* Diels.

Ces réserves étant faites, il convient encore de maintenir pour cette plante le nom de l'espèce créée par MIERS et sa synonymie habituelle, en attendant une détermination rigoureuse effectuée sur des échantillons complets et d'origine certaine par des botanistes systématiciens avisés.

Le caractère superficiel de nombreuses descriptions apporte quelque difficulté dans la distinction catégorique des espèces. C'est ainsi que la confusion est facile entre le *T. crispa* Miers et le *T. Rumphii* Boerl., comme l'indique BOORSMA [19] dans une étude chimique de plusieurs espèces indomalaises, à propos des échantillons examinés jadis par ALTHEER. On les réunit d'ailleurs fréquemment sous les noms indigènes d'Antawali et Bratawali à Java, de Macabuhay aux Philippines, ce dernier désignant aussi parfois le *T. reticulata* Miers.

Il en est de même des *T. crispa* et *cordifolia* Miers indistinctement appelés *Gulancha* dans l'Inde, d'après KHORY et KATRAK [74].

Il faut enfin remarquer, dès maintenant, l'identité probable du *T. crispa* Miers avec deux nouvelles espèces signalées par HEYNE [64] en 1927, les *T. tuberculata* et *coriacea* Beumée.

La liane semble originaire des Indes Néerlandaises. D'après RUMPHIUS [122], elle fut transportée de Java à Amboine et Bali vers 1690.

Son introduction dans l'Inde (Bengale), grâce à des spécimens provenant de Sumatra, date probablement de 1800 et serait due, déclare FLEMING [45], au capitaine WRIGHT. Par la suite, de nombreux auteurs précisent sa zone de végétation : au Bengale (Silhet, Assam), en Birmanie (Burma, Arrakan, Pegu), dans la presqu'île de Malacca et à Ceylan.

En 1889, DUJARDIN-BEAUMETZ et EGASSE [34] indiquent la présence du *T. crispa* Miers aux Philippines. PARDO DE TAVERA [109] la confirme trois ans plus tard et, en 1906, BACON [8], qui procède même à quelques essais.



PLANCHE 3. — *Tinospora crispa* Miers.

(Cliché BRANCOURT).

enroulés sur eux-mêmes, extrêmement verruqueux (pl. 3) et succulents, jeunes tiges vertes presque lisses, enfin, le plus souvent, fragments irréguliers de 0,5 cm. à 1 cm., très secs et couverts de tubercules. Dans tous les cas, le suber brunâtre s'exfoliait facilement.

Les échantillons encore frais sont flexibles et laissent exsuder, quand on les coupe, une sève mucilagineuse incolore d'une amertume intense. En séchant, ils restent difficiles à rompre et à broyer à cause de leur texture fibreuse.

Les protubérances des tiges adultes donnent à la section transversale un contour plus ou moins sinueux dont la forme générale, habituellement circulaire, peut être quelquefois anguleuse comme nous avons pu le constater sur un spécimen assez gros. Ceci expliquerait assez pourquoi LINNÉ [89] assimile cette espèce au « *Funis quadrangularis* » de RUMPHIUS, malgré l'hypothèse d'une confusion suggérée par LAMARCK [85].

La tige du *T. crispa* Miers montre, en coupe transversale, une zone corticale épaisse et, au centre, une région poreuse constituée par un anneau de faisceaux libéro-ligneux isolés. Les larges vaisseaux qu'on y distingue expliquent l'activité de la circulation et l'exubérance de la liane.

ETUDE HISTOLOGIQUE (fig. 4 et 5) :

Nous avons pu, grâce à l'obligeance de M. GAGNEPAIN, du Museum, comparer nos échantillons à un fragment de tige provenant de l'herbier de L. PIERRE et portant la mention suivante :

« *Tinospora crispa* Miers

Hab. ad flumen Meklong (*sic*) in
prov. Ratpuree regni Siamici ».

La structure est exactement la même, mais ce n'est pas là une certitude suffisante pour la détermination d'une espèce.

Contre le suber brun verdâtre, souvent arraché, le pheloderme est parfaitement visible. Au contact de la mince bande de collenchyme à éléments arrondis qui lui fait suite, il existe fréquemment des cellules scléreuses en fer à cheval, canaliculées, contenant un ou deux gros prismes d'oxalate de calcium. On ne peut, de façon certaine, les localiser dans

l'un ou l'autre tissu, à cause de l'allongement tangentiel des cellules collenchymateuses les plus externes.

Le parenchyme cortical, parfois résorbé en certains points, occupe à peu près la moitié du rayon. Les cellules qui le composent, plus ou moins arrondies, deviennent rectangulaires et s'allongent radialement dans la partie interne où leurs files serrées sont disposées en éventail autour des arcs péricycliques. Chlorophyllien vers l'extérieur, ce

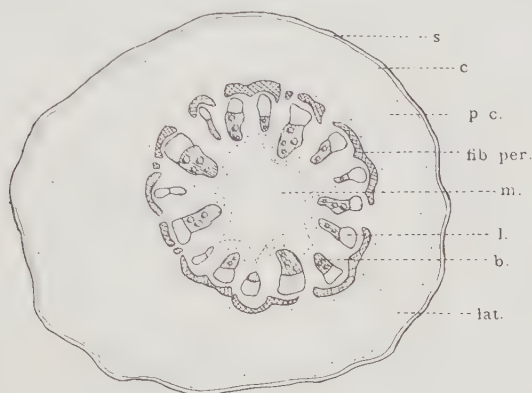


FIG. 4. — *Tinospora crispa* Miers.

Coupe transversale schématique de la tige.

s., suber ; c., collenchyme ; p.c., parenchyme cortical ; lat., laticifères ;
fib. pér., fibres péricycliques ; l., liber ; b., bois ; m., moelle.

(Grossissement : 6 diamètres).

parenchyme est ensuite gorgé de grains d'amidon ovales ou piriformes dont le hile est situé à l'extrémité la plus large.

Çà et là, on aperçoit les sections de laticifères sur lesquels nous reviendrons. On les trouve surtout près du collenchyme et à la limite externe du parenchyme compact où ils sont disséminés suivant une ligne circulaire sinueuse nettement indiquée.

Le péricycle est constitué par deux sortes de tissus (« péricycle hétérogène » de MOROT). Il comprend, vers l'extérieur, des croissants de fibres scléreuses polygonales situés dans le prolongement des faisceaux. Réunies par des assises de cellules parenchymateuses allongées tangentiellement, ces formations présentent souvent une tendance à la continuité sur une assez grande longueur.

leur paroi épouse intimement le contour. Ils se distinguent souvent, par l'absence de tout contenu, des cellules parenchymateuses voisines où l'amidon, très abondant, subsiste en partie malgré un séjour prolongé dans l'hypochlorite. Dans certains cas, ils renferment une substance brune agglomérée au centre du lumen. Ils ne paraissent pas exister dans le liber.

Ces organes, fréquents chez les Ménispermacées, ont été étudiés par de nombreux auteurs : EICHLER, BAILLON, VOLKENS, SOLEREDER, ENGLER et PRANTL, qui, leur attribuant un contenu particulier (gomme, tannin), les ont tour à tour reconnus pour de simples cellules ou pour des canaux.

Après les remarques de BLOTTIÈRE [16] et de HUNKIAR-BEYENDIAN [69], MAHEU [92] les considère, dans les *Tinospora* et certains autres genres, comme des laticifères à tannin, non cloisonnés (inarticulés) à l'état adulte.

Mais, en 1928, SANTOS [125] apporte une précision complémentaire au sujet de leur formation. Pour lui, ces éléments, qu'il se refuse à appeler « canaux laticifères » suivant l'expression de BLOTTIÈRE, sont articulés à l'origine ; ils naissent, en effet, d'après ses observations sur les *Tinospora Rumphii* Boerl. et *reticulata* Miers, par destruction progressive des cloisons transversales dans des rangées de cellules. Ils contiendraient une sève mucilagineuse amère.

Quelques recherches faites sur des échantillons variés nous ont conduite à adopter partiellement l'opinion de MAHEU, en regrettant de ne pouvoir vérifier celle de SANTOS qui présente cependant toutes chances de vérité.

Ces éléments sécréteurs ont, en effet, en coupe longitudinale, l'aspect de tubes d'assez grande longueur qui s'insinuent entre les cellules de parenchyme sans jamais se ramifier (fig. 6). Ce sont donc des laticifères non cloisonnés à ce stade de leur évolution.

Leur contenu brun est fragmenté et souvent peu abondant ; parfois même, il a complètement disparu.

Néanmoins, bien que MAHEU [91] affirme le contraire, il se colore fortement en rouge ou en jaune orangé par l'orcanette acétique ou le sudan III.

D'autre part, la caractérisation des tannins semble très difficile : la teinte brune qu'ils prennent, d'après MAHEU,

sous l'influence d'un sel ferrique, ne diffère pas sensiblement de leur couleur initiale, puisqu'on ne peut constater aucun changement de coloration, tout au moins dans les échantillons anciens.

C'est ce qui résulte de plusieurs observations où des coupes longitudinales ont été examinées en présence d'un cristal de sulfate de fer ; l'oxydation lente du sel ferreux,

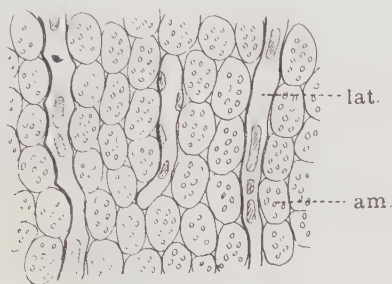


FIG. 6. — *Tinospora crispa* Miers.

Laticifères vus en coupe longitudinale;
avec leur contenu fragmenté.

am., amidon.

(Grossissement : 200 diamètres).

nécessaire à la combinaison tannique, permettait de suivre la réaction. Une macération préalable dans une solution de sulfate de cuivre ammoniacal n'a pas modifié les résultats.

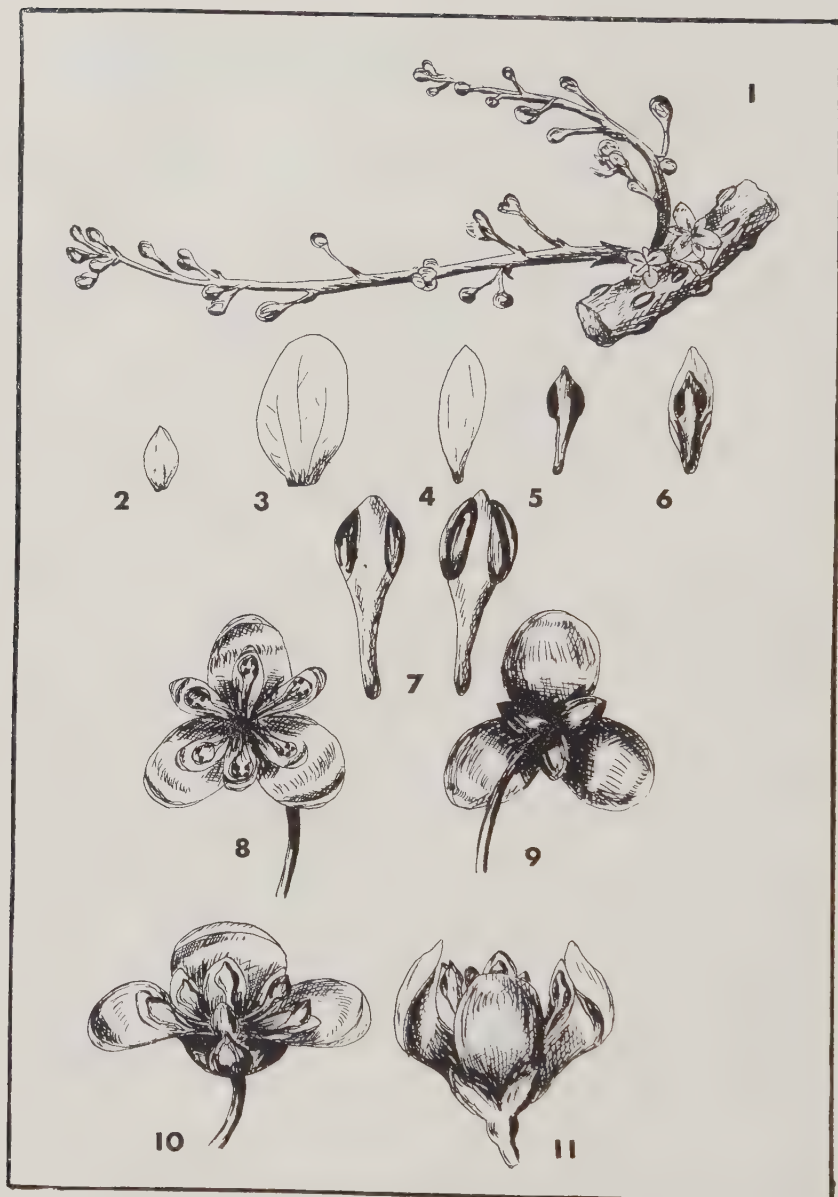
Le bichromate de potassium en solution aqueuse au 1/10, additionné d'un peu d'acide acétique pour faciliter la pénétration, s'est montré, de même, sans effet appréciable sur une série de coupes, après un contact de 48 heures.

Il est probable que la conclusion aurait été possible si l'on avait pu opérer sur des échantillons frais, avant que la résorption partielle du contenu cellulaire ait diminué la précision des examens.

FLEUR

Nous n'avons pu étudier que les inflorescences mâles de la plante (pl. 7).

Ce sont des grappes déliées et élégantes de 5 à 10 cm., parfois groupées à leur point d'insertion sur la tige.

PLANCHE 7. — *Tinospora crispa* Miers.

1. Inflorescence mâle (1/1) ; 2. Sépale externe (6/1) ; 3. Sépale interne (6/1) ; 4. Pétale (6/1) ; 5. Etamine (6/1) ; 6. Rapports du pétale et de l'étamine ; 7. Détail de l'étamine (faces ventrale et dorsale) (12/1) ; 8. Fleur mâle vue de face (6/1) ; 9. Calice de la fleur mâle (6/1) ; 10. Fleur mâle vue de profil (6/1) ; 11. Fleur mâle incomplètement épanouie (6/1).

Les fleurs, réunies le plus souvent par deux ou trois en petites cymes à l'aisselle de bractées ovales, vertes et charnues, de 1,5 mm. environ, sont blanc verdâtre et n'excèdent pas 4 mm. Portées par des pédoncules filiformes un peu plus longs, elles sont régulières et présentent dans une même cyme des stades variés d'épanouissement.

Le calice se compose de deux verticilles de trois sépales incurvés en dedans, les externes, ovales, aigus et très petits (2 mm.) ; les internes, de 3,5 mm., arrondis et à bord involuté au sommet, constituent les pièces les plus visibles de la fleur.

Les six pétales qui forment la corolle sont tous de même taille (2,5 mm.), étroits et lancéolés. Ils renferment, dans leur concavité et *adnées à leur base*, six étamines un peu moins longues (1,5 mm.).

Celles-ci, en forme de massue, ont une anthère à section carrée dont les quatre loges s'ouvrent longitudinalement vers l'extérieur et qu'un filet massif prolonge sans transition.

b) *Tinospora tuberculata* Beumée

C'est en 1927 que HEYNE ajoute deux espèces indomalaises à la liste déjà longue des *Tinospora* : les *T. tuberculata* et *coriacea* Beumée, qui proviennent de la division du *T. crispa* Diels mentionné par l'auteur dans une précédente édition [64].

Sous les noms indigènes d'Antawali et Bratawali, il attribue au *T. tuberculata* Beumée la plupart des synonymes habituels du *T. crispa* Diels : *Cocculus crispus* DC., *Menispermum crispum* L., *M. verrucosum* Flem., *M. tuberculatum* Lam., et l'assimile de plus au *T. Rumphii* Boerl.

Le *T. coriacea* Beumée serait alors identique aux *Cocculus bantamensis* et *coriaceus* Blume et au *T. uliginosa* Miers, autres synonymes du *T. crispa* depuis la révision du genre faite par DIELS.

Or, d'après MIERS, le *T. uliginosa* ne différerait du *T. crispa* que par ses feuilles plus oblongues, moins cordiformes et plus coriaces. C'est là un caractère accessoire qui ne permet pas d'établir une distinction d'espèces, comme le prouve la conclusion de DIELS.

Mais HEYNE ne donne pas la moindre précision botanique pour les deux espèces qu'il introduit et il nous a été impossible de retrouver l'étude originale de BEUMÉE qui n'est même pas indiquée dans l'*Index Kewensis*. D'autre part, à notre connaissance, cette modification n'a donné lieu à aucun contrôle ultérieur.

La seule différence signalée par HEYNE entre les *T. tuberculata* et *coriacea* est l'amertume des tiges, appréciable dans la première espèce, nulle dans la seconde. Mais, comme l'auteur s'est adressé, pour sa comparaison, à des tiges de grosseurs dissemblables, il est permis de supposer qu'il a eu affaire à la même espèce sous forme d'individus d'âges différents ; les jeunes tiges sont, en effet, beaucoup moins amères que les tiges adultes.

Quoi qu'il en soit, c'est au *T. tuberculata* que HEYNE consacre la majeure partie de son article. Il se contente de citer à son sujet quelques caractères du « *Funis felleus* » de RUM-

PHIUS et les applications thérapeutiques signalées autrefois par Boorsma à propos du *T. Rumphii* Boerl.

Une possibilité s'offrait donc : les *T. tuberculata* et *coriacea* Beumée ne seraient-ils pas identiques au *T. crispa* Miers ? C'est très probable.

Il eût été intéressant de résoudre la question. Malheureusement, ici encore, devant la difficulté d'obtenir les échantillons nécessaires, nous avons dû renoncer au seul critérium valable d'après Diels : l'étude comparative des fruits.

Quelques organes de la plante ont été examinés (1).

RACINE

DESCRIPTION :

L'examen a porté sur des fragments dont le diamètre n'excède pas 1 cm. Ils sont brun clair, tortueux, avec un suber peu adhérent parsemé de rares lenticelles proéminentes, de sillons longitudinaux et de fines crevasses transversales.

Leur section révèle souvent une dissymétrie dans la disposition des faisceaux libéro-ligneux qui rayonnent en effet autour d'un point excentrique ; pourtant, nous n'avons pas constaté de formations supplémentaires dans la partie la plus épaisse du parenchyme cortical.

Les vaisseaux sont larges et visibles jusqu'au centre du système fasciculaire, par suite de l'absence de moelle.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE (fig. 8 et 9) :

Sous un suber peu épais, à la limite du phelloderme et du parenchyme cortical, on trouve des cellules scléreuses en fer à cheval, dont les parois canaliculées se colorent fortement par le vert d'iode ; elles sont souvent groupées en files tangentielles plus ou moins longues et contiennent chacune un gros prisme d'oxalate de calcium.

(1) La matière première des recherches botaniques et chimiques concernant le *T. tuberculata* Beumée et plusieurs documents relatifs à cette espèce nous ont été aimablement fournis par les Etablissements L. PH. VAN NIEROP, de Neuilly-sur-Seine. Nous sommes heureuse de pouvoir les en remercier.

D'autres cellules scléreuses, réunies en amas, alternent avec les précédentes ; elles sont ovales, canaliculées, à lumen circulaire très étroit, et colorées en jaune verdâtre.

Ces mêmes éléments se rencontrent, disséminés, dans toute l'épaisseur du parenchyme cortical, lequel, composé de cellules arrondies, contient aussi des laticifères et un amidon abondant.

La région péricyclique, non différenciée, comprend quel-

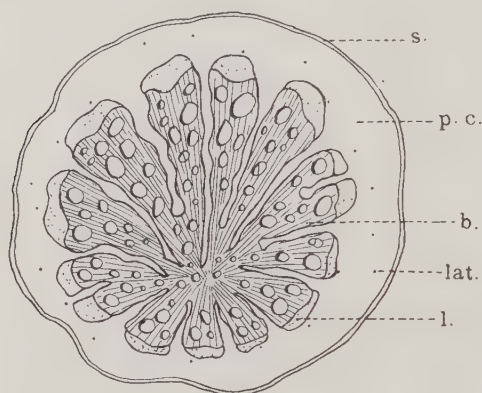


FIG. 8. — *Tinospora tuberculata* Beumée.

Coupe transversale schématique de la racine.

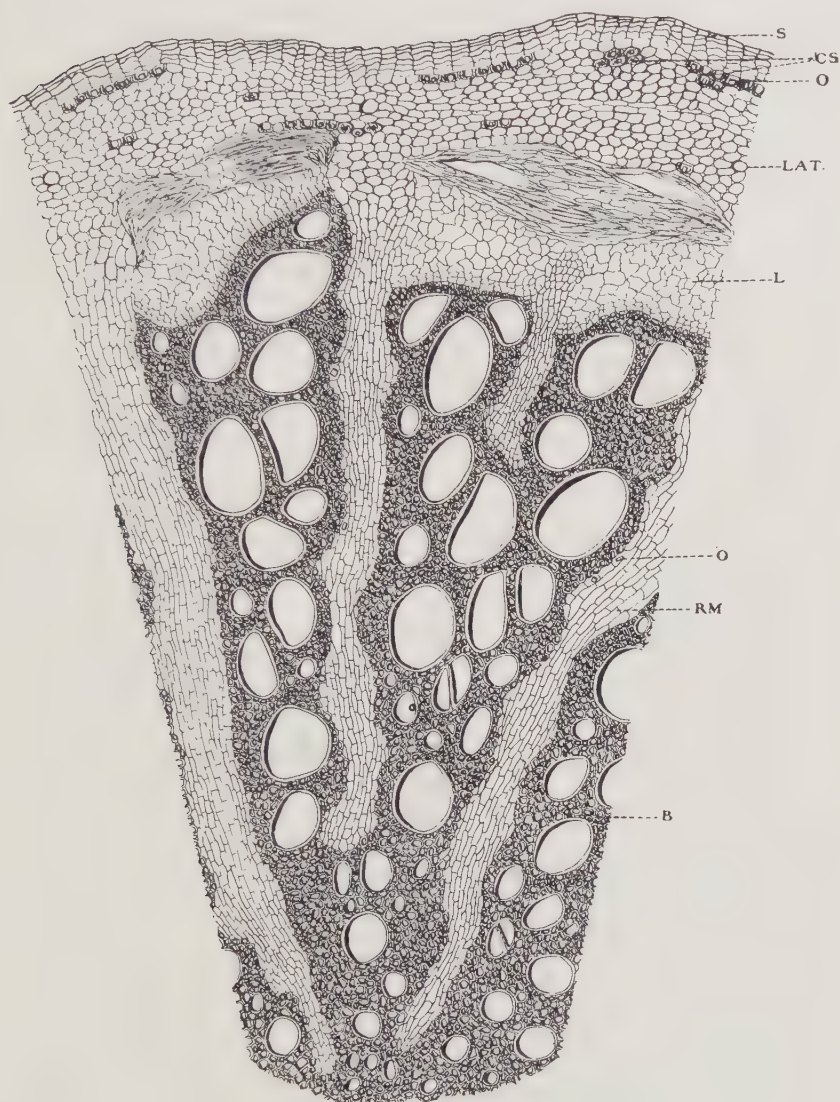
s., suber ; p. c., parenchyme cortical ; lat., laticifères ; l., liber ; b., bois.
(Grossissement : 6 diamètres).

ques cellules scléreuses adossées au liber primaire des faisceaux.

Ceux-ci, au nombre d'une douzaine, sont cunéiformes et réunis en une sorte de palme. Le liber primaire est écrasé. Dans le bois, bordé de fibres cristalligènes, beaucoup de vaisseaux ont une section énorme.

Des lames parenchymateuses, étroites et sinueuses, qu'on peut appeler rayons médullaires, séparent les faisceaux conducteurs. Elles renferment de l'amidon.

A vrai dire, ces rayons médullaires, primaires et secondaires, fragmentent le corps ligneux en bandes radiales plus ou moins larges. C'est là un phénomène fréquent chez les

FIG. 9. — *Tinospora tuberculata* Beumée.

Coupe transversale de la racine.

S, suber ; CS, cellules scléreuses ; LAT, laticifères ; L, liber ; B, bois ;
 RM, rayons médullaires ; O, oxalate de calcium.

(Grossissement : 30 diamètres).

lianes (1), qui traduit l'augmentation de résistance nécessaire aux mouvements de torsion et de flexion. Mais, si ce phénomène s'explique facilement dans le cas des tiges, il est assez surprenant de le constater dans des organes souterrains. Par contre, les tigès de *Tinospora* que nous avons examinées ne présentaient pas ce caractère. Il faut croire que la structure de la racine peut s'adapter, elle aussi, à la biologie spéciale des lianes et que la tige contient assez de parenchyme cellulosique pour se prêter à la torsion sans morcellement du corps ligneux.

TIGE

Par son aspect comme par sa structure histologique, la tige du *T. tuberculata* Beumée est absolument analogue à celle du *T. crispa* Miers. Nous ne la décrivons pas.

FEUILLE

DESCRIPTION :

Les feuilles adultes du *T. tuberculata* Beumée ont un long pétiole (6 cm.).

Le limbe, ovale et glabre, a le plus souvent 9 à 11 cm. de long sur 7 à 9 de large. Il est profondément cordé à la base d'où partent cinq nervures principales divergentes qui s'anastomosent en un fin réseau.

Le sommet est longuement acuminé.

Certaines feuilles ont un contour presque circulaire, seulement déprimé à l'insertion du pétiole.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE :

PÉTIOLE. — La section transversale du pétiole (fig. 10), vaguement rectangulaire dans l'ensemble, présente de larges cannelures, accentuées par la dessiccation, dont les parties saillantes correspondent aux faisceaux libéro-ligneux.

Sous l'épiderme, on distingue deux rangées de cellules

(1) On trouve, dans l'ouvrage de M. le Professeur Ém. PERROT [110] sur le tissu criblé, une étude et une bibliographie importantes concernant les anomalies de structure des plantes volubiles.

collenchymateuses ovales et une même épaisseur de parenchyme chlorophyllien contenant quelques laticifères.

Le péricycle, hétérogène comme celui de la tige, comprend un anneau sinueux continu de fibres polygonales sclérifiées disposées, au-dessus des faisceaux, en arc convexe à éléments petits et nombreux, dans leur intervalle, en une seule assise concave de largeur à peu près égale.

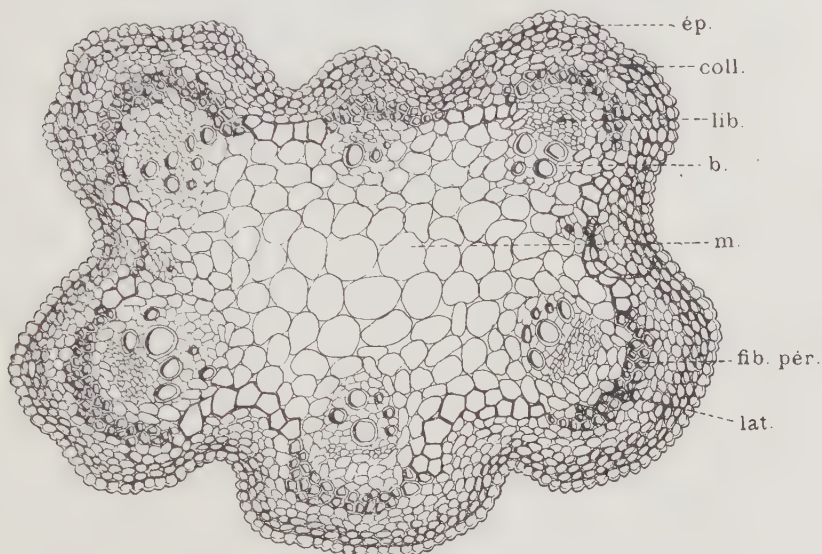


FIG. 10. — *Tinospora tuberculata* Beumée.

Coupe transversale du pétiole.

ép., épiderme ; coll., collenchyme ; lat., laticifères ; fib. pér., fibres péricycliques ; lib., liber ; b., bois ; m., moelle.

(Grossissement : 85 diamètres).

Les faisceaux conducteurs (six ou huit) sont ovales, avec un parenchyme ligneux cellulosique.

La moelle, très développée, est formée de cellules arrondies, plus grandes vers le centre du pétiole.

LIMBE. — Le limbe (fig. 11) comporte une nervure médiane biconvexe très proéminente à la face inférieure et un mésophylle hétérogène asymétrique (bifacial).

L'épiderme supérieur est constitué par d'énormes cellules, rectangulaires en coupe transversale, plus petites et isodia-

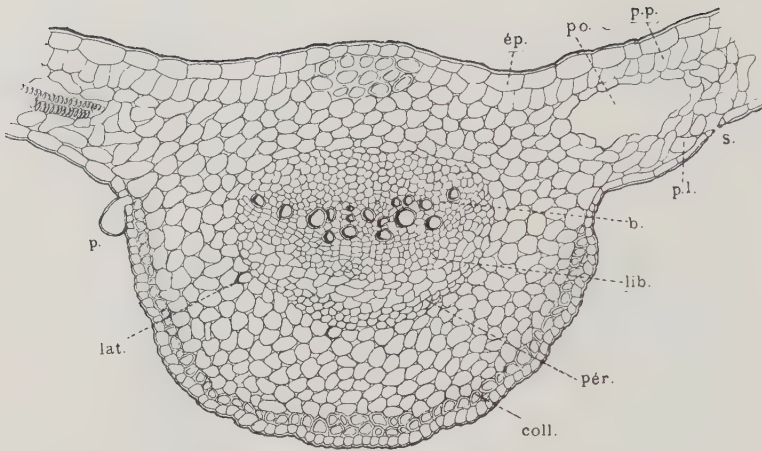


FIG. 11. — *Tinospora tuberculata* Beumée.
Coupe transversale du limbe
dans la région de la nervure médiane.

ép., épiderme ; p., poil glanduleux ; s., stomate ; coll., collenchyme ; lat., laticifères ; p.p., parenchyme palissadique ; p.l., parenchyme lacuneux ; po., poche ; pér., région périecyclique ; lib., liber ; b., bois.
(Grossissement : 105 diamètres).

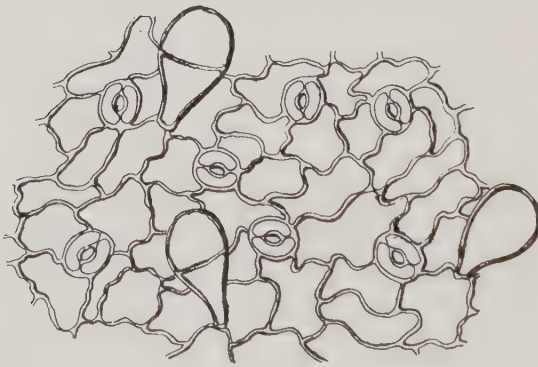


FIG. 12. — *Tinospora tuberculata* Beumée.
Epiderme inférieur du limbe vu de face avec stomates
et poils glanduleux.
(Grossissement : 240 diamètres).

métriques au niveau de la nervure. Vues de face, elles ont un contour polygonal.

L'épiderme inférieur offre le même aspect, mais les cellules qui le composent sont un peu moins grandes et présentent, en coupe tangentielle, des parois fortement ondulées. Les stomates sont nombreux, entourés de quatre ou cinq cellules que rien ne distingue de leurs voisines (fig. 12).

Il existe aussi, sur cet épiderme, des poils glanduleux piri-formes, renflés, courts, uni- ou bicellulaires, bien visibles de face dans une préparation tangentielle. Ils sont cutinisés, comme le prouve la coloration verte qu'ils prennent au contact du vert d'iode. Selon KRAFFT [82], de tels organes jouent peut-être le rôle d'hydathodes. Mais leur contenu granuleux en fait, à notre avis, des poils sécréteurs. Certains auteurs, qui les ont observés chez le *T. cordifolia* Miers, les considèrent même comme des nectaires (NIEUWENHUIS, VON UXXÜLL, GÜLDENBANDT [105]).

Dans le mésophylle, on distingue une étroite assise palisadique et un parenchyme lacuneux, deux fois plus large, à cellules allongées.

Ce dernier est régulièrement coupé de cavités ovoïdes, souvent très rapprochées, qui occupent une grande partie de son épaisseur. Leurs cellules bordantes paraissent avoir un contenu granuleux, mais il est à peu près résorbé dans les feuilles sèches. Avant d'affirmer qu'on se trouve ici en présence de poches sécrétrices, il serait donc nécessaire d'examiner leur développement dans de très jeunes feuilles et bourgeons en s'aidant des réactifs appropriés.

La nervure principale est protégée par un collenchyme sous-épidermique, à éléments plutôt angulaires, disposé, vers la face supérieure, en un petit amas ovale, vers la face inférieure, suivant une seule rangée de cellules.

Le système conducteur est légèrement concave. Sous un péricycle hétérogène, différencié mais non sclérifié dans sa partie externe, contrairement à celui de la tige, se trouve un liber bien constitué, puis un bois à parenchyme cellulosique.

La moelle est formée de cellules arrondies, plus petites que celles du parenchyme fondamental, qui donnent au faisceau un aspect bicollatéral.

Quelques laticifères sont accolés à la partie externe du péricycle.

FLEUR

FLEUR MALE :

Les inflorescences mâles sont des grappes de quelques centimètres.

Les fleurs, disposées par deux ou trois à l'aisselle de courtes bractées, présentent exactement les mêmes caractères que celles du *T. crispa* Miers.

Elles ont, en particulier, des étamines adnées à la base des pétales, ce qui paraît, d'après DUJARDIN-BEAUMETZ et EGASSE [34] et d'après GAGNEPAIN [51], distinguer le *T. crispa* Miers des espèces voisines.

Cette analogie plaide en faveur de notre hypothèse : identité du *T. tuberculata* Beumée et du *T. crispa* Miers.

FLEUR FEMELLE :

Les fleurs femelles, généralement solitaires, quelquefois par deux, sont réunies en grappes de 10 cm. et plus.

La description donnée par DIELS des fleurs femelles du *T. crispa* convient tout à fait à celles du *T. tuberculata* : même forme, même taille des pièces qui composent les différents verticilles et, entre autres caractères communs, celui-ci, indiqué par l'auteur pour le seul *T. crispa* : stigmatte charnu annulaire ; on observe, en effet, dans le *T. tuberculata* Beumée, une dépression au centre de cet organe.

Là encore, le rapprochement semble significatif.

c) *Tinospora cordifolia* Miers

Quelques mots sur cette espèce sont nécessaires en raison des études chimiques dont elle a fait l'objet et que nous aurons lieu d'exposer par la suite. On la désignait autrefois sous les noms suivants :

Tinospora palminervis Miers
Menispermum cordifolium Willd.
M. malabaricum β Lam.
Cocculus cordifolius DC.
C. convolvulaceus DC.
C. verrucosus Wall.
« Cit-amerdu » Rheede
Dioscorea alata L.

C'est une plante originaire de l'Inde où on la connaît depuis fort longtemps sous le nom de **Gulancha**. Elle correspondrait au « Cit-amerdu » décrit par VAN RHEEDE [138] en 1688.

Elle croît abondamment dans les régions les plus diverses : Kumaon à Assam et Burma, Béhar et Concan à Carnatic et Ceylan, îles Andaman. On la rencontre même dans les forêts du Punjab, aux environs de Shaharanpur (KIRTIKAR et BASU [75]).

GAGNEPAIN la signale, d'après des renseignements antérieurs, en Cochinchine (Chaudoc) et au Tonkin (Ninh-Binh), CREVOST et PÉTELOT au Siam.

Tout à fait analogue au *T. crispa* Miers, cette espèce s'en distingue pourtant par certains caractères : la tige a des tubercules moins abondants, les feuilles sont plus arrondies, les étamines libres ; le fruit globuleux, plus petit, ressemble beaucoup à une cerise et contient un noyau lisse.

La liane fleurit d'avril à juillet (DRURY [33]) dans l'Inde, au mois de décembre en Indochine (GAGNEPAIN). Suivant ce dernier auteur, la variété tonkinoise dite *paniculata* est reconnaissable à ses épis rameux.

TIGE

La tige, seul organe que nous ayons pu examiner, présente le même aspect et, en coupe transversale, la même structure, que celle du *T. crispa* Miers, avec des laticifères extrêmement développés.

d) *Tinospora Bakis* Miers

Cette espèce paraît être le seul représentant du genre en Afrique tropicale.

Elle fut décrite pour la première fois en 1830 par GUILLEMIN, PERROTTET et RICHARD, sous le nom de *Cocculus Bakis* A. Rich. [58] et classées par MIERS [98] dans le genre *Tinospora* en 1851.

Elle est très répandue au Sénégal : c'est le **Bakis** des Volofs.

On l'a découverte sur des monticules sablonneux, à la lisière des forêts et dans les haies du Cayor, et près du marigot de Lamsar, dans le Oualo. SAMBUC [124] la signale sur la Petite Côte, notamment aux environs de Joal, le R. P. SÉBIRE [126] à Thiès et en Casamance, le Dr MACLAUD dans le Baol, le Sine-Saloum et les pays Soussous. D'après ce dernier observateur, cité par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN [63], « elle vient dans les broussailles avoisinant les lieux cultivés et un peu ombréux, au milieu des grandes herbes qui lui fournissent d'excellents supports pour ses longues tiges. Elle pousse sa racine succulente, allongée, tortueuse, de grosseur variable (1 à 3 cm. de diamètre) dans les terres noires, c'est-à-dire dans la maigre couche de terre végétale qui recouvre le sable salé du Saloum. » (pl. 13).

Le pharmacien Lieutenant-Colonel LAFFITTE, qui a récolté à notre intention de beaux spécimens de *T. Bakis* dans la région de Yof, près de Dakar, nous signale que la liane s'enroule fréquemment autour d'une Euphorbiacée : l'*Anthosthema Aubryanum* H. Bn (Salan) (pl. 13).

RANÇON [119] l'a également trouvée en Haute-Gambie et au Soudan, aux environs de Kayes, non loin du petit village de Goundiourou et, plus récemment, Aug. CHEVALIER [23], en Afrique centrale, près du Chari.

Son aire de dispersion est d'ailleurs fort étendue, puisqu'on la rencontre aussi dans le Sennaar, en Nubie (VALLOT [137]) et même en Abyssinie (HOOKER [67]).

Le *T. Bakis* Miers fleurit au mois d'août, pendant la saison des pluies.

L. BEAUQUESNE

Thèse Doct. Univ. (Pharm.)



Liane enroulée autour du *Salan*
(*Anthosthemum Aubreyanum* H. Bn.).



Racine arrachée.

(Clichés Lieut.-Colonel LAMM.).

Ses feuilles sont beaucoup plus petites que celles du *T. crispa* Miers (6 à 7 cm. au maximum), ses étamines libres, son fruit globuleux de la grosseur d'un pois.

RACINE

C'est le seul organe utilisé.

DESCRIPTION :

Les racines fraîches de *T. Bakis* Miers présentent, sous un suber peu adhérent coupé de lenticelles transversales, une coloration jaune d'or, strictement limitée à la partie externe. Elles sont imprégnées d'une sève amère. Leur section, qui brunit rapidement (1), permet de distinguer une zone corticale mince, de grand faisceaux libéro-ligneux isolés, où les vaisseaux du bois sont facilement visibles, et une moelle, très réduite dans les racines de grosse taille.

Des racines sèches sont parvenues au Laboratoire sous forme de cossettes. Leur suber, brunâtre, s'exfoliait facilement, découvrant une surface jaune pâle. L'abondance de l'amidon donnait aux cassures un aspect crayeux.

Bien que le **Bakis** soit beaucoup moins jaune que la racine de Colombo, on a pu craindre, il y a environ trente-cinq ans, qu'il n'ait servi à falsifier cette drogue officinale (WARDLE-WORTH [140]). La structure des deux racines est, en effet, très comparable. Mais un examen plus précis a montré que les échantillons suspects n'étaient probablement qu'une forme inaccoutumée du véritable Colombo (HOLMES [66]).

La souche de **Bakis** rappelle aussi parfois la racine de jalap par sa grosseur et son aspect (SAMBUC). On en vend sur les marchés des principales villes du Sénégal.

ETUDE HISTOLOGIQUE (fig. 14 et 15) :

Le suber est extrêmement développé.

Ici encore, on trouve, à la limite du phelloderme et du

(1) Nous avons cherché, en vain, à déceler, dans la racine fraîche de **Bakis**, une oxydase ou une peroxydase dont ce brunissement rapide pouvait faire soupçonner la présence.

parenchyme cortical, des cellules scléreuses en fer à cheval contenant de gros prismes d'oxalate de calcium.

Dans le parenchyme cortical, parmi des cellules ovales remplies d'amidon, on distingue les sections de laticifères.

Le sclérénchyme péricyclique est peu important ; il forme de petits croissants convexes, souvent très réduits et très éloignés du liber primaire des faisceaux.

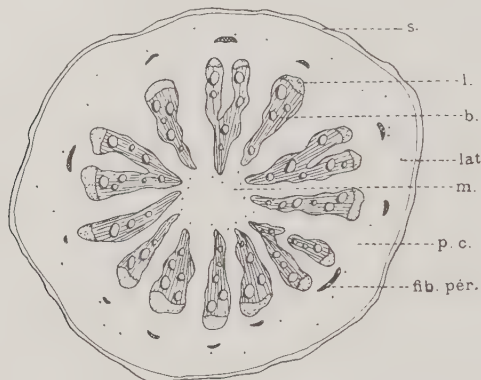


FIG. 14. — *Tinospora Bakis* Miers.

Coupe transversale schématique de la racine.

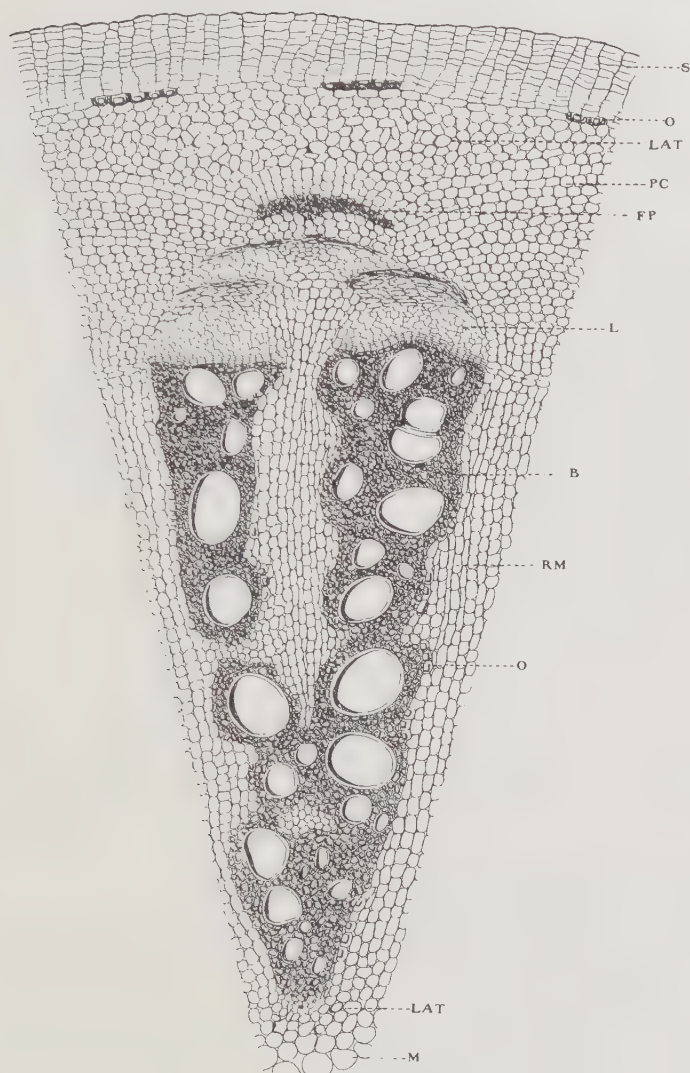
s., suber ; p.c., parenchyme cortical ; lat., laticifères ; fib. pér., fibres péricycliques ; l. liber ; b., bois ; m. moelle.

(Grossissement : 4 diamètres).

Autour des régions péricyclique et libérienne, les cellules corticales, très régulières, sont disposées symétriquement en files rayonnantes. Le cylindre central est disloqué en nombreux faisceaux (dix à vingt) offrant les mêmes caractères que ceux de la racine précédemment décrite du *T. tuberculata* Beumée : liber primaire écrasé, larges vaisseaux, oxalate de calcium en fibres cristalligènes avoisinant le bois, rayons médullaires amylières moins étroits cependant.

Le cambium est nettement visible dans l'intervalle des faisceaux.

La moelle est presque constante et renferme un amidon abondant. Des laticifères sont disséminés à sa périphérie.

FIG. 15. — *Tinospora Bakis* Miers.

Coupe transversale de la racine.

S, suber ; PC, parenchyme cortical ; LAT, laticifères ; FP, fibres péricycliques ; L, liber ; B, bois ; RM, rayons médullaires ; M, moelle ; O, oxalate de calcium.

(Grossissement : 35 diamètres).

TIGE

DESCRIPTION :

Nous avons étudié de jeunes rameaux parfaitement conservés qui possédaient très peu de lenticelles verruqueuses. Leur suber, brun et parcheminé, se détachait facilement, laissant voir la surface sous-jacente chlorophyllienne.

La section, large de 5 à 6 mm., montre, comme dans les espèces précédentes, des faisceaux nettement distincts avec de très larges vaisseaux.

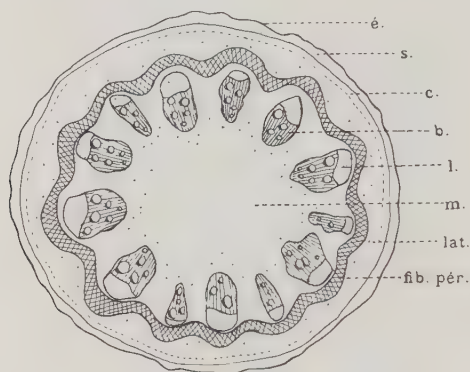


FIG. 16. — *Tinospora Bakis* Miers.

Coupe transversale schématique de la tige.

é., épiderme ; s., suber ; c., collenchyme ; lat., laticifères ; fib. pér., fibres péri-cycliques ; l., liber ; b. bois ; m. moelle.

(Grossissement : 10 diamètres).

ÉTUDE HISTOLOGIQUE :

Une coupe transversale offre la structure suivante (fig. 16 et 17) :

L'épiderme, bien différencié, renferme de nombreux prismes d'oxalate de calcium isolés. Au-dessous, après la région subéro-phellodermique, un collenchyme rond s'étend sur trois ou quatre assises.

Le parenchyme cortical n'occupe qu'une faible épaisseur : 1/6 à 1/10 du rayon. Il est formé de cellules ovales, allongées tangentiellement, les plus externes contenant de la chlorophylle, les plus internes de l'amidon. On y distingue les sections de laticifères.

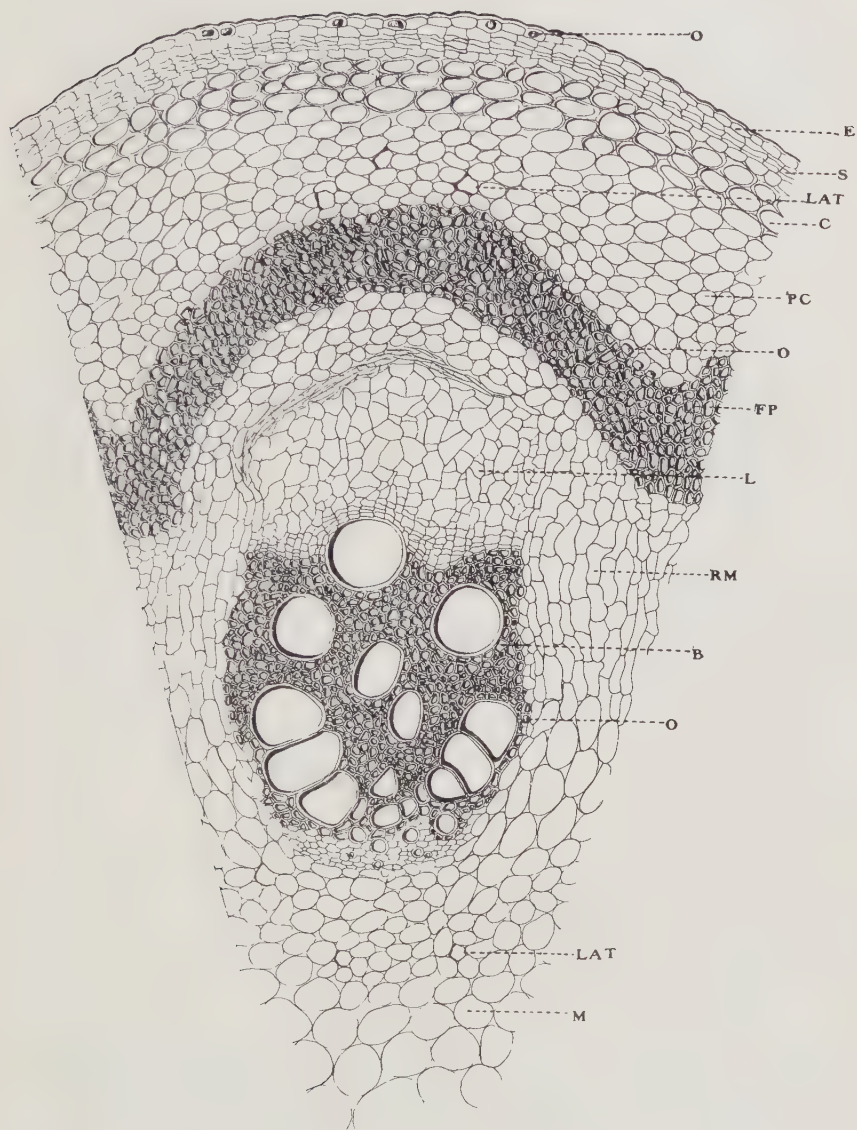


FIG. 17. — *Tinospora Bakis* Miers.

Coupe transversale de la tige.

E, épiderme ; S, suber ; C, collenchyme ; PC, parenchyme cortical ;
LAT, laticifères ; FP, fibres péricycliques ; L, liber ; B, bois ;
RM, rayons médullaires ; M, moelle ; O, oxalate de calcium.

(Grossissement : 100 diamètres).

Le péricycle comprend un anneau sinueux continu de fibres scléreuses à section polygonale et, vers l'intérieur, une partie cellulosique plus étroite. Extérieurement au sclérenchyme et contre lui, sont disséminés des prismes d'oxalate de calcium contenus dans des fibres cristalligènes.

Les faisceaux (douze ou treize) sont oblongs, assez réguliers, séparés par de larges rayons médullaires contenant de l'amidon.

Le liber et le bois ont des éléments extrêmement nets, sauf le liber primaire écrasé. Des fibres cristalligènes sont appliquées par endroits contre le parenchyme ligneux.

Des cellules arrondies, très grosses vers le centre de la coupe, composent la moelle qui s'étend sur une vaste surface et qu'une ligne sinueuse limite au contact des faisceaux.

FEUILLE

DESCRIPTION :

Les feuilles du *T. Bakis* Miers ont un limbe peu épais, très cordiforme, souvent moins long (5 à 7 cm.) que large (6 cm.) et porté par un pétiole plus court que lui (3 ou 4 cm.). Cinq ou sept nervures, disposées en éventail, s'y ramifient en un fin réseau (pl. 21).

ÉTUDE HISTOLOGIQUE (Sur des échantillons frais conservés dans l'eau formolée à 5 p. 100).

PÉTIOLE. — Le pétiole a une section pentagonale légèrement aplatie (fig. 18).

Son épiderme, formé de cellules régulières, contient de très nombreux prismes d'oxalate de calcium en fines aiguilles (sable). Il est interrompu par quelques stomates.

Après trois rangées de collenchyme, le parenchyme cortical comprend des cellules ovales chlorophylliennes et, de place en place, à sa limite intérieure, des laticifères.

L'endoderme est nettement distinct : c'est une rangée, parallèle au contour du pétiole, de cellules amylières allongées tangentiellement.

Le péricycle n'est à peu près visible qu'au niveau des faisceaux où il constitue une sorte de calotte à petits éléments polygonaux cellulosiques.

L'appareil conducteur est formé de six faisceaux libéro-

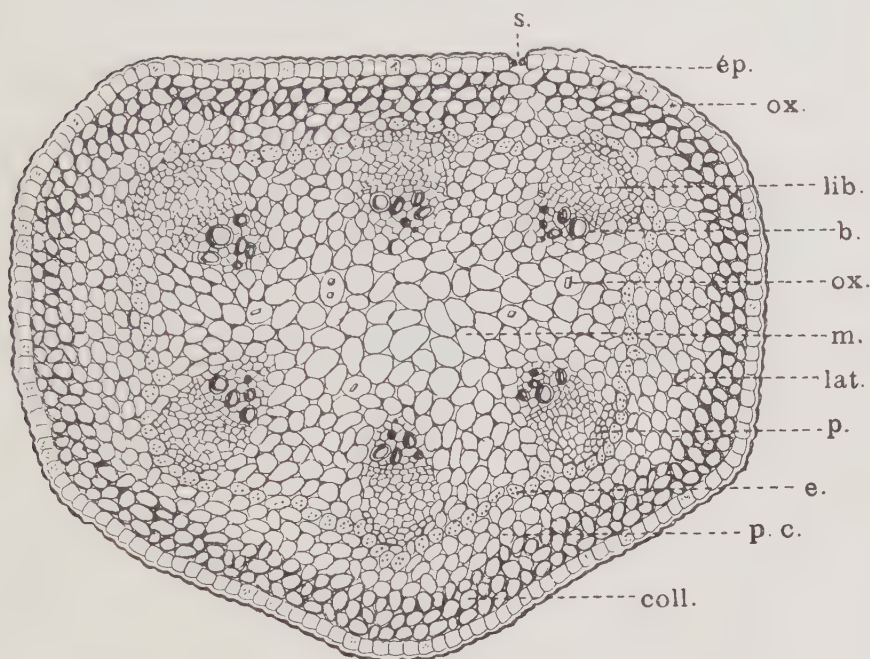


FIG. 18. — *Tinospora Bakis* Miers.

Coupe transversale du pétiole.

ép., épiderme ; coll., collenchyme ; p.c., parenchyme cortical ; lat., laticifères ; e., endoderme ; p., région péricyclique ; lib., liber ; b., bois ; m., moelle ; o., oxalate de calcium.

(Grossissement : 115 diamètres).

ligneux isolés, disposés vaguement en cercle, avec un liber très développé et un bois à parenchyme non lignifié.

La moelle, formée de cellules arrondies, contient des prismes d'oxalate de calcium plus gros que ceux de l'épiderme.

LIMBE. — Le limbe présente, en coupe transversale (fig. 19), une nervure médiane presque circulaire dont l'épaisseur est environ trois fois celle du mésophylle.

Celui-ci est bifacial (hétérogène asymétrique).

Au-dessous de l'épiderme supérieur à grandes cellules souvent modifiées en poils tecteurs coniques 1-4 cellulaires, il montre une assise de cellules palissadiques étroites et une épaisseur légèrement plus grande de tissu lacuneux dont les éléments sont assez serrés.

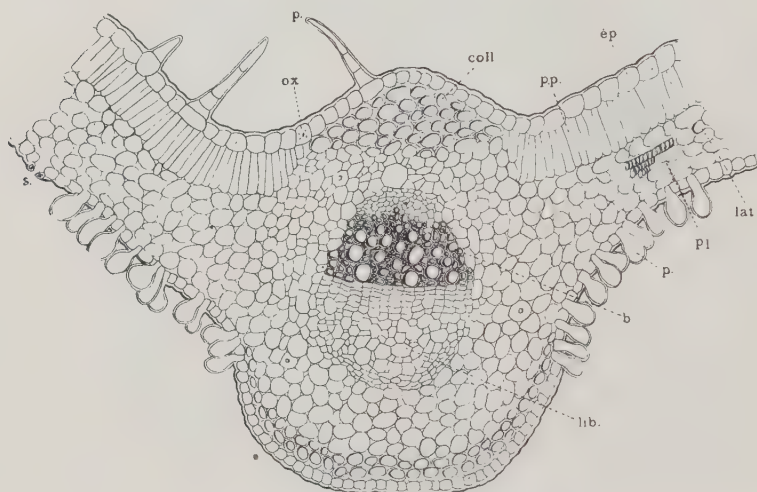


FIG. 19. — *Tinospora Bakis* Miers.

Coupe transversale du limbe
dans la région de la nervure médiane.

ép., épiderme ; p., poils ; s., stomates ; coll., collenchyme ; lat., laticifères ; p.p., parenchyme palissadique ; p.l., parenchyme lacuneux ; lib., libér ; b., bois ; ox., oxalate de calcium.

(Grossissement : 115 diamètres).

L'épiderme inférieur est constitué par de petites cellules ; il est fréquemment orné de poils et coupé de stomates sans cellules annexes différenciées qu'on trouve aussi, moins nombreux, dans l'épiderme supérieur (fig. 20).

Les deux épidermes renferment de très petits prismes d'oxalate de calcium.

L'aisselle de la nervure médiane est tapissée de poils obovoïdes, courts, glanduleux et unicellulaires, analogues à ceux du *T. tuberculata* Beaumée. On en retrouve quelques-uns dans le mésophylle.

La nervure, biconvexe, est très proéminente à la face inférieure. Elle comporte, entre deux arcs de collenchyme sous-épidermique, un appareil conducteur ovale, entouré d'un parenchyme, particulièrement compact vers la face

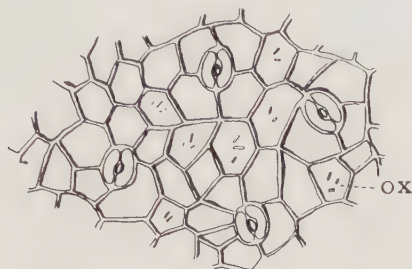


FIG. 20. — *Tinospora Bakis* Miers.
Épiderme inférieur du limbe vu de face,
avec stomates et oxalate de calcium.
(Grossissement : 240 diamètres).

supérieure, où l'on distingue de rares prismes d'oxalate de calcium.

Quelques laticifères sont visibles dans le mésophylle et dans le parenchyme fondamental de la nervure principale.

FLEUR

Les inflorescences du *T. Bakis* Miers sont des grappes légères de 5 à 10 cm. (pl. 21).

Les fleurs, solitaires ou groupées par deux en petites cymes à l'aisselle de bractées membraneuses lancéolées, sont verdâtres et souvent plus petites que celles du *T. crispa* Miers précédemment décrites. Portées par des pédoncules de même taille, elles n'atteignent pas 4 mm.

Autre différence, la fleur mâle, très comparable au premier abord, a des pétales de 2 mm., fortement onguiculés et des étamines libres qui les dépassent.

Dans la fleur femelle (pl. 21), où les sépales internes n'ont guère que 3 mm., il existe six staminodes de 1 mm. à peine et trois carpelles d'environ 2 mm. L'ovaire, ovoïde, renferme un ovule et le style, court et charnu, se termine par un stigmate lobé.

PLANCHE 21. — *Tinospora Bakis* Miers.

1. Feuille et inflorescence femelle (1/1) ; 2. Rameau fructifère (1/1) ;
 3. Fleur femelle vue de face (6/1) ; 4. Fleur femelle vue de profil (6/1) ;
 5. Fruits (2/1) ; 6. Coupe transversale du fruit (5/1).

FRUIT

Le fruit est une drupe ovoïde de 6 à 7 mm. de long, déprimée sur un côté (pl. 21).

Le noyau possède, sur la face dorsale, une crête longitudinale, sur la face ventrale, une invagination cupuliforme qui incurve le tégument séminal en creusant l'albumen.

La graine, par conséquent réniforme, renferme un embryon courbe à cotylédons membraneux.

B. - Notes sur le *Cocculus Leaeba* DC.

Le *Cocculus Leaeba* DC. est connu depuis la plus haute antiquité, puisque SCHWEINFURTH en a découvert un spécimen dans une tombe de Gébéléïn où reposait Ani, personnage de la xx^e dynastie pharaonique (LORET [90]).

Décrit pour la première fois par FORSKAL [47], en 1775, sous les noms de *Leaeba* et de *Cebatha*, il doit sa désignation actuelle à A.-P. de CANDOLLE [21].

Cocculus Cebatha DC.

C. ellipticus DC.

Menispermum ellipticum Poiret

M. edule Vahl.

M. Leaeba Del.

Epibaterium pendulum Forst.

sont autant de synonymes à supprimer.

Ici encore, notons que DIELS [32], en 1910, a substitué à l'expression généralement admise celle de *Cocculus pendulus* créée par lui.

a) Distribution géographique

Le *Cocculus Leaeba* DC. est une plante des régions sablonneuses, arides et désertiques. Son aire de dispersion est extrêmement vaste.

Il croît en Afrique Occidentale : Sénégal, îles du Cap Vert où Aug. CHEVALIER l'a retrouvé tout récemment [24], zone sahélienne de la Mauritanie, Soudan ; en Afrique Centrale : Bas-Chari, Kanem ; et même dans l'Angola. On le rencontre également en Abyssinie, en Egypte, et dans certaines contrées d'Asie : Arabie (Palestine, Posr [115]), Perse, Afghanistan, nord-ouest et sud-est de l'Inde.

Au Sénégal, le *Cocculus Leaeba* DC., est désigné sous le nom de **Sangol** (CORRE et LEJANNE [27]). Le R. P. SÉBIRE [126] paraît cependant ignorer cette appellation ; d'après lui, ce serait le **Mboum Seheut** ou **Tiahal** (*sic*) des Volofs.

Il y a là une confusion. Le *Thiajat*, dont la racine est bien connue des noirs pour ses propriétés antiblennorhagiques, serait en effet tout autre chose : des spécimens récemment envoyés par la Mission d'études de la Pharmacopée indigène ont permis au Prof. Aug. CHEVALIER d'identifier la plante à une Asclépiadacée : le *Leptadenia lancifolia* Decne.

Le *Cocculus Leacba* DC. est l'*Ullar-Billar* des Hindous du Sind.

b) Cycle végétatif

C'est un arbrisseau sarmenteux, volubile. Ses rameaux grêles, très longs, issus d'un tronc relativement épais, s'enroulent autour des gros arbres (*Tamarindus*), grimpent et retombent en leur donnant de loin l'aspect de saules pleureurs (GUILLEMIN, PERROTTET et RICHARD [58]) (pl. 30).

Les feuilles, ovales, rarement trilobées, sont d'un vert glauque, glabres et coriaces. Elles ont le plus souvent 3 cm. sur 1,5.

Les fleurs, disposées en petites cymes ou grappes de cymes, sont minuscules. Elles apparaissent à deux époques : en septembre-octobre, puis, de nouveau, en février-mars, parfois même en janvier (RAFFENEAU-DELILE [118]).

Les fruits sont des drupes rouges globuleuses de 6 mm. environ.

c) Etude des organes

RACINE

C'est l'organe le plus communément employé par les indigènes.

DESCRIPTION :

En examinant de petits fragments bruns et crevassés de 0,5 cm. de diamètre, on observe une section circulaire légèrement déformée montrant des faisceaux conducteurs en disposition palmée dont le point de jonction ne coïncide pas avec le centre de la coupe.

Des *formations surnuméraires* (dites tertiaires) se distin-

guent, de place en place, dans la partie la plus épaisse du parenchyme cortical.

Le liège est peu adhérent.

Le *Leptadenia lancifolia* Decne, parfois confondu avec le *Cocculus Lacaëba* DC., sous le nom indigène de **Thiajat**, a une racine d'aspect très différent : surface beige parfaitement adhérente, avec de profonds sillons longitudinaux ; cassure très fibreuse.

De plus, une coupe transversale révèle un anneau libéro-ligneux continu et d'innombrables laticifères disséminés dans toute l'épaisseur du parenchyme cortical.

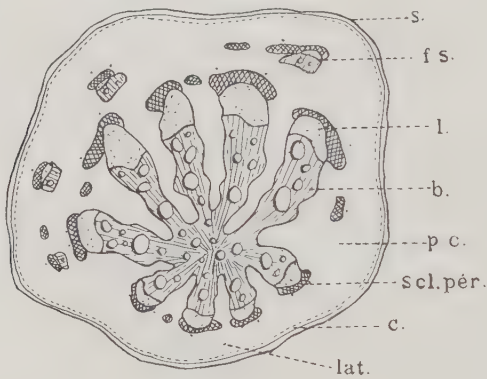


FIG. 22. — *Cocculus Lacaëba* DC.

Coupe transversale schématique de la racine.

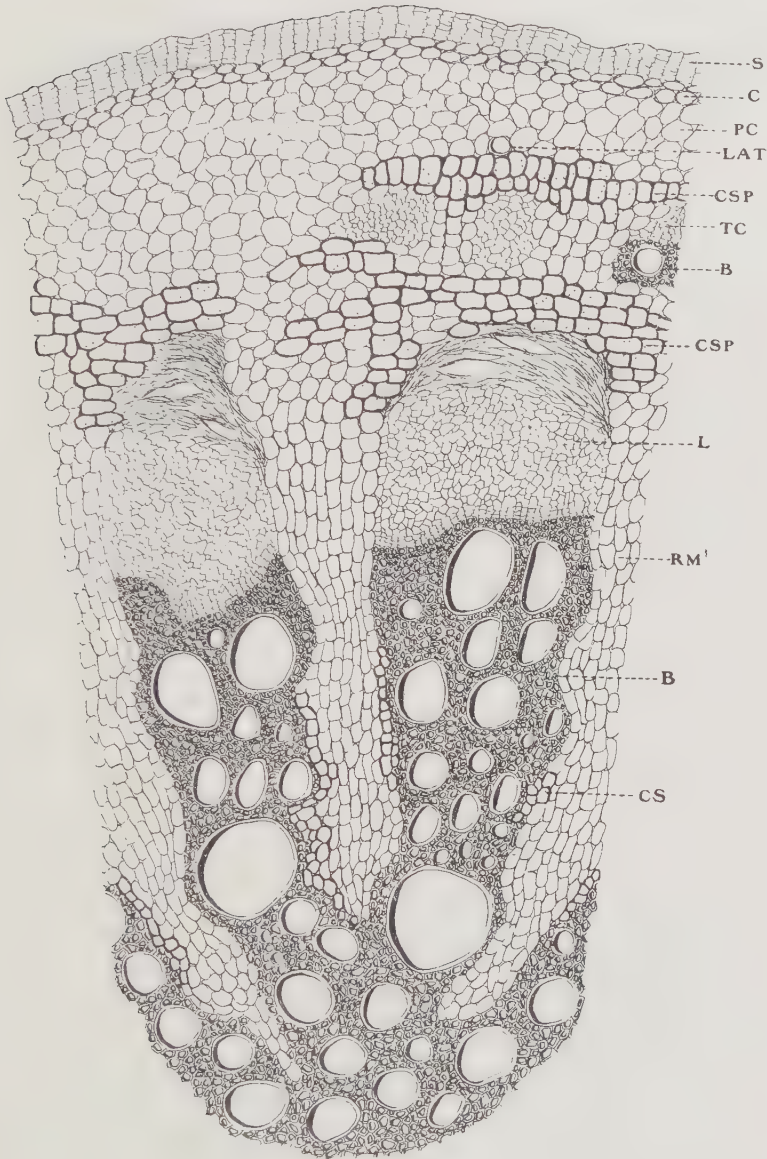
s., suber ; c., collenchyme ; p. c., parenchyme cortical ; f. s., faisceaux surnuméraires ; lat., laticifères ; scl. pér., sclerenchyme péri-cyclique ; b., bois ; l., liber.

(Grossissement : 6 diamètres).

ÉTUDE HISTOLOGIQUE (fig. 22 et 23) :

Deux assises de cellules collenchymateuses ovales font suite au suber.

Dans le parenchyme cortical rempli d'amidon, çà et là, on trouve les formations cribro-vasculaires surnuméraires protégées, comme les faisceaux, par des bandes de tissu scléreux à cellules ponctuées de paroi peu épaisse, rectangulaires et allongées radialement. Ces formations sont très courtes, surtout dans le sens radial, avec un bois dont la

FIG. 23. — *Cocculus Leaeba* DC.

Coupe transversale de la racine.

S, suber ; C, collenchyme ; PC, parenchyme cortical ; LAT, laticifères ; TC, tissu criblé ; CSP, cellules scléreuses péricycliques ; CS, cellules scléreuses ; L, liber ; B, bois ; RM, rayons médullaires.

(Grossissement : 30 diamètres).

limite externe est parallèle au cambium. Parfois même, elles sont réduites à de petits éléments polygonaux entièrement cellulodiques, probablement du tissu criblé.

La zone péri-cyclique du système libéro-ligneux normal comprend des cellules scléreuses analogues aux précédentes mais allongées tangentiellement. Les faisceaux, soudés en étoile, sont très longs sous les formations supplémentaires, trois fois moins développés du côté opposé. Ils ont un liber primaire réduit à un arc de tissu écrasé, un liber secondaire typique et un bois à gros vaisseaux bordé çà et là de cellules scléreuses ponctuées comme celles du péricycle. D'après MORINI [192], le bois secondaire du *Cocculus Leacba* DC. contiendrait des éléments tout à fait comparables aux trachéides des Gymnospermes.

Sur des coupes longitudinales radiales et tangentielles, on voit, en effet, d'innombrables vaisseaux fermés à paroi épaisse ornée de punctuations aréolées. De face, ces punctuations sont légèrement ovales. On les distingue très difficilement en section transversale. De tels vaisseaux sont d'ailleurs fréquents chez les Angiospermes.

La moelle n'existe pas.

Les laticifères sont surtout localisés contre la partie externe des deux péricycles.

TIGE

DESCRIPTION :

Le fragment de tige observé (6 à 7 mm. de diamètre) s'enroulait de la gauche vers la droite autour d'un autre rameau très mince. Il était brun clair, avec une surface lisse et des nœuds de place en place (fig. 24).

La section, où les vaisseaux sont facilement visibles à l'œil nu, révèle une anomalie de structure plus marquée que celle de la racine : autour du système conducteur habituel, on distingue un cercle très discontinu de *faisceaux supplémentaires* beaucoup plus petits qui ont pris naissance dans le parenchyme cortical.

Ces formations sont surtout abondantes dans les spécimens de grosse taille où elles constituent des cercles concentriques qui ne semblent pas déformer la tige. C'est ce que

nous avons pu observer sur une préparation faite en 1869 par NÖRDLINGER et appartenant à une série de coupes transversales soigneusement conservées depuis cette époque [106].



FIG. 24. -- *Cocculus Leachii* DC.

Fragments de tige et de rameau florifère (4/5).

ÉTUDE HISTOLOGIQUE :

La coupe transversale (fig. 25 et 26) montre, au-dessous du suber et du phelloderme, deux couches de cellules collenchymateuses ovales, irrégulières, et une égale épaisseur de parenchyme cortical chlorophyllien.

Comme l'a remarqué VOLKENS [139], le tissu assimilateur de la tige, s'il est peu abondant, est par contre bien différencié ; il est en effet nécessaire à la vie de la plante dont le maigre feuillage ne peut jouer qu'un rôle incomplet.

SYSTÈME FASCICULAIRE SURNUMÉRAIRE. — Le premier anneau fasciculaire est constitué par des fragments cribro-vasculaires de tailles et d'écartements très variables, à peu près inexistantes sur une moitié de la circonférence (1).

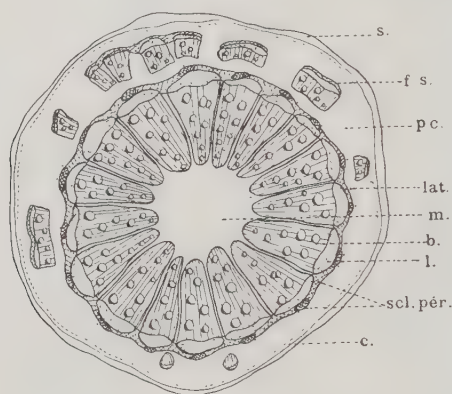


FIG. 25. — *Cocculus Leaebe* DC.

Coupe transversale schématique de la tige.

s., suber ; c., collenchyme ; p.c., parenchyme cortical ; f.s., faisceaux surnuméraires ; lat., laticifères ; scl. pér., sclérenchyme péricycle ; l., liber ; b., bois ; m., moelle.

(Grossissement : 10 diamètres).

Le péricycle se compose d'une rangée de cellules scléreuses ponctuées, à paroi canaliculée (« scléréides » de TSCHIRCH), plus nombreuses au niveau des rayons médullaires qu'elles ébauchent par la direction radiale de leur allongement.

Chaque faisceau comporte une région libérienne plus ou moins elliptique limitée extérieurement par un tissu comprimé qui représente le liber primaire.

(1) La répartition du système libéro-ligneux ne paraît pas influencée par la position de la liane vis-à-vis de son support. On aurait pu croire que le contact des deux individus, étroit en certains points de la torsion, entraînait ou, au contraire, favorisait le développement des faisceaux surnuméraires.

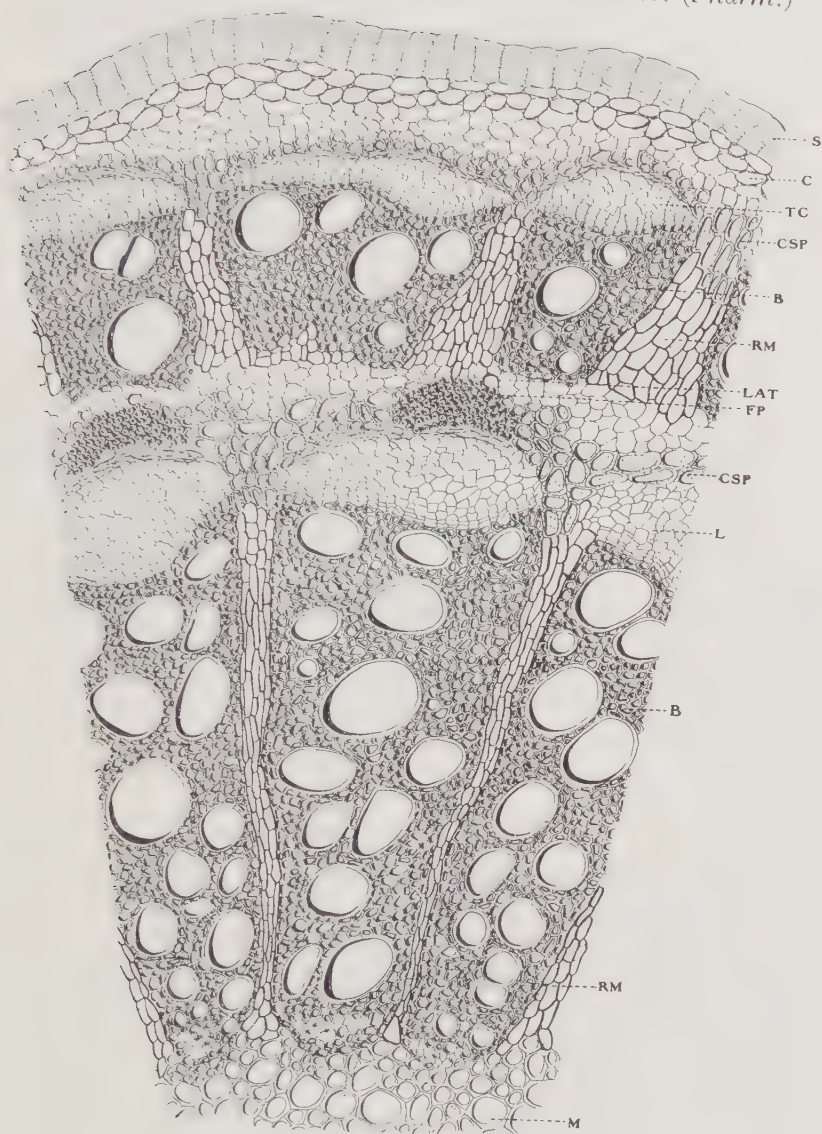


FIG. 26. — *Cocculus Leaebe* DC.

Coupe transversale de la tige

S, suber ; C, collenchyme ; LAT, laticifères ; TC, tissu criblé ; CSP, cellules scléreuses péricycliques ; FP, fibres péricycliques ; L, liber ; B, bois ; RM, rayons médullaires ; M, moelle.

(Grossissement : 70 diamètres).

Le bois contient de gros vaisseaux et se termine brusquement suivant une ligne parallèle au cambium.

Les rayons médullaires, souvent très larges, sont formés de cellules lignifiées et finement ponctuées.

SYSTÈME FASCICULAIRE NORMAL. — Après deux ou trois rangées de cellules parenchymateuses, on trouve le système conducteur normal, composé de grands faisceaux cunéiformes séparés par des rayons médullaires lignifiés, très étroits, à éléments fortement allongés dans le sens radial, qui alternent avec les précédents.

Le péricycle est hétérogène, mais entièrement sclérifié. Les cellules scléreuses qu'on y remarque, plus grandes mais de même nature que celles des faisceaux libéro-ligneux externes, alternent ici avec des amas arqués de fibres à section circulaire et lumen étroit accolés au liber primaire en voie de résorption.

Le liber ne représente que $1/5$ environ de l'épaisseur du bois. Ce dernier renferme d'énormes vaisseaux.

Au centre, contre le parenchyme cellulosique du bois primaire, commence la moelle dont les cellules polygonales sont fortement sclérifiées.

FEUILLE

Les feuilles apparaissent au début de la saison des pluies ; certaines, très petites, tombent en général, avec les jeunes rameaux qui les portent, sous l'influence de la sécheresse ultérieure ; d'autres persistent pendant l'été.

S'il faut en croire la description donnée par VOLKENS au sujet de ces dernières, c'est sur elles qu'ont été faites nos observations.

DESCRIPTION :

Les feuilles, entières, ont un limbe ovale, rarement trilobé, mucroné au sommet. Elles sont d'un vert glauque, de consistance coriace. Elles ont le plus souvent 3 cm. sur 1,5 et leur pétiole n'atteint que quelques millimètres (fig. 24).

ÉTUDE HISTOLOGIQUE :

PÉTIOLE. — La section du pétiole est triangulaire (fig. 27).

L'épiderme est formé d'énormes cellules, surtout dans la zone médiane de la face supérieure. C'est là une conséquence de l'adaptation à la sécheresse.

Le collenchyme qui lui fait suite, plutôt angulaire, est particulièrement développé à la face inférieure où il cons-



FIG. 27. — *Cocculus Leaeba* DC.

Coupe transversale du pétiole.

ép., épiderme ; coll., collenchyme ; lat., laticifères ; e., endoderme ;
fib. pér., fibres péricycliques ; lib., liber ; b., bois.

(Grossissement : 135 diamètres).

titue jusqu'aux faisceaux un matelas protecteur. Sur la face opposée, il ne comprend que deux assises de cellules et une seule partout ailleurs.

Une rangée de cellules collenchymateuses entoure également le système conducteur.

Celui-ci décrit un arc légèrement concave où cinq faisceaux libéro-ligneux, dont un médian plus développé, sont séparés par des rayons médullaires étroits.

Le péricycle se compose de fibres scléreuses à section polygonale qu'on retrouve aussi à la périphérie de la moelle.

LIMBE. — Ce qui frappe au premier abord dans la coupe transversale du limbe (fig. 28), c'est l'épaisseur relativement grande du mésophylle, et surtout celle du parenchyme palissadique dont trois assises bordent, de chaque côté, le tissu lacuneux ; le mésophylle est donc centrique (hétérogène symétrique) (1).

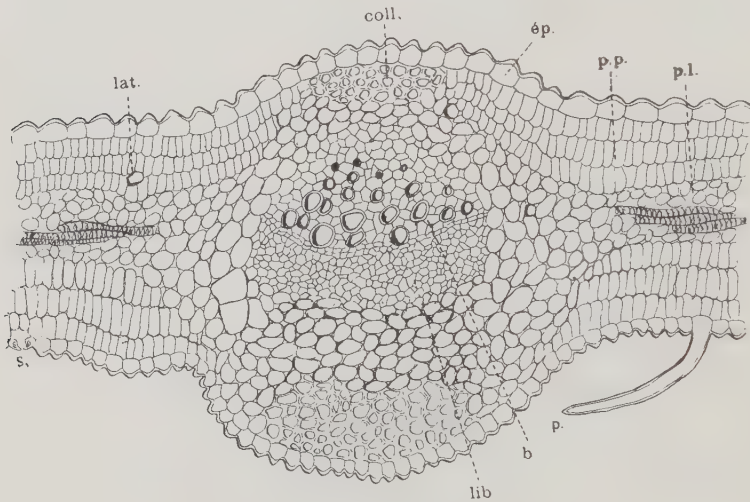


FIG. 28. — *Cocculus Leaeba* DC.

Coupe transversale du limbe dans la région
de la nervure médiane.

ép., épiderme ; p., poil tecteur ; s. stomate ; coll., collenchyme ; lat., laticifères ; p.p., parenchyme palissadique ; p.l., parenchyme lacuneux ; lib., liber ; b., bois.

(Grossissement : 175 diamètres).

C'est encore la dimension considérable des cellules épidermiques, en particulier à la face supérieure, et leur cuticule festonnée.

Tous ces caractères traduisent la résistance de la plante à la chaleur sèche des régions qu'elle habite.

La nervure médiane, un peu proéminente vers la face inférieure, a une section circulaire.

(1) Cette structure est celle d'une feuille dont la position verticale permet un égal éclaircissement des deux faces.

Deux amas de collenchyme angulaire protègent respectivement chaque face et le parenchyme est composé de cellules à paroi un peu épaissie.

Le système conducteur comprend un liber en arc concave et un bois ovale dont le parenchyme est cellulosique.

Des laticifères sont disséminés dans le tissu palissadique et dans le parenchyme fondamental de la nervure.

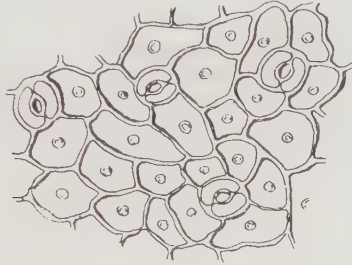


FIG. 29. — *Cocculus Leaei* DC.

Epiderme inférieur du limbe vu de face,
avec stomates et cellules épidermiques mamelonnées.

(Grossissement : 240 diamètres).

Les stomates, entourés de quatre ou cinq cellules irrégulières, sont surtout abondants à la face inférieure (fig. 29).

Sur cette même face, les cellules épidermiques du mésophylle sont parfois modifiées en poils tecteurs unicellulaires plus ou moins courbés, nouvelle défense contre la sécheresse de l'été.

FLEUR

Les fleurs (pl. 30) sont très petites (1 ou 2 mm.). Le calice a deux verticilles de trois sépales ovales dont les internes, qui sont les plus longs, n'excèdent pas 2 mm. Les pétales, plus petits encore, possèdent deux oreilles latérales qui se replient vers l'intérieur.

Les fleurs mâles, brièvement pédicellées, sont disposées en petites cymes d'un centimètre à peine naissant à l'aisselle des feuilles. Leurs six étamines de 1,3 mm. environ, engainées dans la gouttière des pétales, ont des anthères à quatre loges.



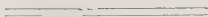
PLANCHE 30. — *Cocculus Leaeba* DC.
d'après F. THONNER (129).

- A. Rameau florifère (1/4) ; B. Coupe longitudinale de la fleur mâle (6/1) ;
C. Coupe longitudinale de la fleur femelle (6/1) ; D. Fruits (3/4) ;
E. Coupes transversale et longitudinale de la graine (4/1).

Les fleurs femelles, solitaires ou par deux, sont portées par des pédoncules plus longs qu'elles et renferment six staminodes très petits et trois carpelles à ovaire semi-ovoïde et stigmate entier, presque sessile, recourbé vers l'extérieur.

FRUIT

Le fruit (pl. 3o) est une drupe rouge, globuleuse, de 6 mm., profondément déprimée sur les côtés. Le noyau, de même forme, présente une face dorsale hérissée de tubercules ; il contient une graine méniscoïde dont l'embryon, en fer à cheval, a des cotylédons plans superposés.



DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

CHAPITRE PREMIER

Avant d'exposer nos recherches personnelles, il convient de résumer les travaux antérieurs qui ont porté sur des sujets analogues.

Recherches antérieures

La composition chimique des *Tinospora* a été l'objet d'un certain nombre de recherches dont les plus anciennes remontent vraisemblablement au milieu du XIX^e siècle.

L'examen de tous ces travaux montre une composition analogue pour les différentes espèces étudiées ; il révèle, de plus, une divergence de nature et surtout de proportions entre les substances isolées, selon qu'elles proviennent de tiges ou de racines.

Les tiges renferment un principe amer encore mal connu et parfois une trace d'alcaloïde.

Dans les racines, c'est l'alcaloïde qui domine. On trouve en outre une quantité importante de colombine, autre produit amer isolé du Colombo depuis plus d'un siècle.

A. — Racines

A notre connaissance, la première étude chimique des racines de *Tinospora* est celle que publièrent en 1895 HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN sur le *Bakis* africain [63].

Ces auteurs épuisent successivement la drogue, à chaud, par divers solvants : éther de pétrole, chloroforme, alcool, eau, acide chlorhydrique étendu.

Les deux premiers extraits sont riches en cristaux qui,

après plusieurs recristallisations dans l'alcool, offrent l'aspect de fines aiguilles incolores.

Ils fondent à 197°. L'acide sulfurique les colore en jaune safran. Ils sont très solubles dans l'acétone, facilement dans l'alcool et le chloroforme, peu solubles dans l'éther et dans l'eau. Leurs propriétés se rapportent en tous points à celles de la colombine* retirée par WITTSTOCK de la racine de *Colombo* [146]. Le **Bakis** en renferme environ 3 p. 100.

L'extrait alcoolique en contient aussi quelques traces qu'on enlève par l'éther à sa solution aqueuse. Celle-ci est ensuite acidifiée puis agitée avec du chloroforme en présence d'un excès d'ammoniaque. L'évaporation du solvant fournit un résidu azoté qu'on traite, à chaud, par le sulfure de carbone.

Une partie se dissout et abandonne par refroidissement des cristaux incolores en aiguilles soyeuses fondant à 188°. Ils sont formés de sangoline, alcaloïde déjà trouvé par les auteurs dans les racines du **Sangol** (*Cocculus Leaeba* DC.) et du faux « Pareira brava » (*Cissampelos Pareira* L.).

Le résidu amorphe, brunâtre, insoluble dans le sulfure de carbone, serait un alcaloïde également signalé dans le **Sangol**. Il peut être identifié avec la pélosine isolée jadis par WIGGERS [145] des racines du *Cissampelos Pareira* L.

Le **Bakis** renferme à peine 1 p. 100 de ces deux alcaloïdes qui donnent les réactions colorées suivantes :

RÉACTIFS	SANGOLINE	PÉLOSINE
Acide sulfurique concentré.....	Jaune paille ou safran	Jaune ± foncé
Acide nitrique.....	Jaune	Jaune
Acide sulfurique (20 p.) + acide nitrique (1 p.).	Brun	Vert
Acide sulfurique + acide sélénieux.....	Brun, pâlisant après 1/4 d'h.	Vert
Acide sulfurique + acide molybdique.....	Rose violacé cf. morphine	Indigo, puis vert

Après quelques recherches sur la matière colorante jaune du **Bakis**, HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN concluent à l'absence de berbérine.

Ils signalent, en plus des substances précédentes, un certain nombre d'autres constituants de moindre intérêt : corps gras, résine, sucres, sels fixes, matières gommeuses, amylacées et cellulosiques.

L'étude des racines de *Tinospora* asiatiques est loin d'être aussi complète et aussi détaillée.

En 1897, HARTWICH [60] essaie de retrouver dans la racine du *Tinospora cordifolia* Miers la sangoline et la pélosine du **Bakis**. Il met en évidence une substance alcaloïdique donnant une coloration jaune avec les acides sulfurique et nitrique, bleue avec le réactif sulfomolybdique. La drogue renferme en outre 2,22 p. 100 de colombine.

L'année suivante, dans un travail sur la même racine, GRESHOFF [56] traite par de l'éther un extrait alcoolique sirupeux et obtient un principe amer qui forme à la longue dans l'alcool de beaux cristaux incolores. Ce n'est ni un alcaloïde ni un glucoside. Repris par de l'eau et agité avec du chloroforme, l'extrait alcoolique cède encore à ce solvant une grande partie du principe amer. Le rendement est environ 1 p. 100.

L'auteur obtient aussi un alcaloïde par épuisement du même extrait au moyen d'éther en présence de carbonate de sodium ; il ne paraît pas identique à celui de la tige.

En 1902, BOORSMA [19] procède ainsi avec les racines de différents *Tinospora* (*T. Rumphii*, *cordifolia*, *Teysmannii*, *crispa*) :

Un épuisement éthéré de l'extrait alcoolique repris par l'eau élimine d'abord la colombine. La solution aqueuse est ensuite agitée avec du chloroforme qui, évaporé, fournit un résidu jaune très amer. On traite le résidu par de l'eau chaude qui le dissout à l'exception d'une petite quantité de picrorétine, substance amère sur laquelle nous reviendrons. On défèque la solution, ajoute au filtrat de l'acide sulfurique et du carbonate de baryum en excès. On évapore et porte à l'ébullition avec de l'alcool. Après distillation du solvant, on reprend par de l'eau acidulée, alcalinise ou non et agite

successivement avec de l'éther, du benzène et du chloroforme qui abandonnent, surtout ce dernier, une substance jaune foncé, amère, soluble dans l'eau chaude et donnant les réactions générales des alcaloïdes.

L'acide sulfurique la colore en vert olive avec des stries violettes par addition de nitrate de potassium ; le réactif sulfovanadique produit une coloration pourpre, l'acide nitrique une coloration rouge brun. L'eau de chlore communie à la solution chlorhydrique une teinte rouge (réaction de KLUNGE [77]) et le réactif iodo-ioduré provoque dans la solution alcoolique la formation d'aiguilles sombres. Se basant sur ces caractères, qu'il juge spécifiques, l'auteur conclut à l'identité de l'alcaloïde avec la berbérine.

En résumé, BOORSMA a décelé, dans les racines de plusieurs *Tinospora* asiatiques, de la colombine, de la berbérine et parfois un peu de picrorétine. Ces deux dernières substances font défaut dans les organes jeunes.

Enfin en 1928, KLEIN et BARTOSCH [76], procédant à la caractérisation microchimique de la berbérine au moyen de divers réactifs : iodure de potassium, bromure de potassium, acide nitrique, n'ont trouvé aucune trace de cet alcaloïde dans la racine du *Tinospora cordifolia* Miers.

Parallèlement au **Bakis**, HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN ont étudié les racines du *Cocculus Leaeba* DC.

Ces auteurs avaient déjà fait, quatre ans plus tôt, une communication relative à la composition de cette drogue [62]. C'était d'ailleurs le premier travail chimique dont la plante faisait l'objet. Ils l'appelèrent provisoirement *Cissampelos Chatini* mais ne tardèrent pas à reconnaître sa véritable identité.

Ayant employé la même méthode d'épuisement que pour le *Tinospora Bakis* Miers, ils arrivèrent à des résultats absolument comparables, puisque les teneurs en principes isolés étaient seules différentes.

Le **Sangol** serait notablement plus riche que le **Bakis** en substances actives.

Il contiendrait en effet 4 p. 100 de colombine, 3 p. 100 de sangoline (ancienne chatinine des deux auteurs) et 2 p. 100 de pélosine.

B. — Tiges

Le principe amer des tiges de *Tinospora* a été obtenu jusqu'ici par deux procédés : l'un consiste à extraire la substance au moyen de solvants organiques, l'autre à l'adsorber par du noir animal pour la récupérer ensuite.

C'est au premier groupe de techniques que s'adresse FLÜCKIGER [46] dans son travail sur les tiges du *Tinospora cordifolia* Miers.

L'auteur épuise la drogue par de l'alcool à l'ébullition en présence d'un peu de chaux. Après évaporation du solvant, il reprend l'extrait par du chloroforme qui enlève, dit-il, une trace de berbérine, puis dissout le résidu dans de l'eau bouillante.

L'addition d' « acide tannique » produit dans la solution un précipité qui, mêlé à du carbonate de plomb et épuisé par de l'alcool, abandonne une substance amère.

BOORSMA arrive à un résultat semblable en étudiant les tiges des *Tinospora Rumphii*, *cordifolia*, *Teysmannii* et *crispa* :

Diverses impuretés sont éliminées par de l'éther et surtout, après transformation de la drogue en extrait chloroformique, par du benzène bouillant. L'extrait ainsi purifié est traité par de l'alcool à l'ébullition qui laisse déposer en refroidissant une substance amorphe, incolore et insipide, déjà rencontrée dans la phase précédente. Ces opérations ne séparent qu'une faible quantité du principe amer ; il se concentre dans le filtrat qu'on évapore. Après un contact assez long avec une solution de carbonate de sodium, on acidifie et épuise successivement par de l'éther et du chloroforme.

L'évaporation respective de ces solvants fournit un résidu brun, collant, et une substance jaunâtre pulvérulente, tous deux d'une amertume remarquable.

BOORSMA décrit aussi une méthode plus courte : elle comprend trois purifications par du benzène, la première sur la drogue elle-même, les deux autres, en milieu alcalin puis acide, sur l'extrait chloroformique qui en provient.

Le second procédé d'extraction : adsorption du principe amer par le noir animal, a été employé avec succès par

ALTHEER dont le travail sur la chimie des *Tinospora* date de 1859 et paraît être le plus ancien [3].

Un extrait aqueux de liane est déféqué par le sous-acétate de plomb. Après élimination du plomb, on agite le filtrat avec du noir animal et le noir, séché, est mis à digérer avec de l'alcool-éther. Par concentration, le principe amer se rassemble peu à peu sous forme de gouttes que l'addition d'eau de chaux semble favoriser. On le purifie en le dissolvant plusieurs fois dans l'alcool absolu d'où on le précipite par de l'eau : 2,5 livres néerlandaises de tige fraîche (1.250 g.) donnent environ 2 g. de substance amère que l'auteur désigne sous le nom de picrorétine pour traduire son goût et son aspect résineux.

BOORSMA a également utilisé un procédé du même genre à partir d'un décocté de liane, mais il épuise le noir animal avec du chloroforme et purifie l'extrait par du benzène, comme il a été dit plus haut.

En 1927, MARAÑON [93] essaie d'appliquer aux tiges du *Tinospora Rumphii* Boerl. une méthode inspirée de FLÜCKIGER : précipitation du principe amer au moyen d'« acide tannique » qu'il fait précéder d'une purification par dialyse ; mais il juge cette technique défectueuse et adopte alors le procédé suivant :

Un extrait aqueux de la drogue est repris par de l'alcool qu'on distille ensuite ; le résidu traité par de l'eau chaude fournit une solution qui, après défécation, est portée à l'ébullition avec du noir animal. On sèche le noir et l'épuise par de l'alcool absolu. L'évaporation du solvant laisse un résidu visqueux blanc jaunâtre qui constitue le principe amer. Imbibé de chloroforme et chauffé vers 60°, il se transforme en écailles blanches facilement pulvérisables. Le rendement atteint 0,17 p. 100 de tiges fraîches, soit 0,95 p. 100 de tiges sèches.

Le principe amer extrait par ces procédés est toujours amorphe. On obtient, selon le degré de pureté, un produit résineux ou pulvérulent plus ou moins jaune et hygroscopique, voire même, d'après MARAÑON, une poudre blanche déliquescente d'aspect cristallin. Nous l'appellerons picrorétine, pour conserver la désignation d'ALTHEER, le nom de tinosporine cité par THIES et WEHMER [128] paraissant être sans origine précise.

Les auteurs s'accordent pour lui reconnaître les mêmes caractères.

La picrorétine se dissout difficilement dans l'eau, surtout à froid, en donnant une solution opalescente. Elle est soluble dans les solutions de carbonate de sodium et la lessive de soude, peu soluble dans l'eau de chaux, propriétés parfois appliquées à son extraction. L'alcool la dissout très facilement ; elle est également soluble dans le chloroforme — difficilement pour MARAÑON — l'acétone, l'éther acétique, l'acide acétique. L'éther la dissout très peu, le benzène seulement à l'ébullition.

Sa solution alcoolique est lévogyre.

Elle fond à 154-155°.

Elle ne contient pas d'azote. L'analyse élémentaire donne la composition suivante :

$$\begin{array}{l} \text{C p. 100} = 41,15 \\ \text{H p. 100} = 11,67 \\ \text{O p. 100 (par différence)} = 47,18 \\ \text{(MARAÑON).} \end{array}$$

Par ébullition avec un acide dilué, elle libère une substance insipide et réduit la liqueur de Fehling. Suivant BOORSMA, la réduction plus ou moins nette ne permet pas de conclure à une nature glucosidique. Pour MARAÑON, au contraire, la picrorétine serait un glucoside ; bien plus, l'obtention de glucosazone à partir des produits d'hydrolyse et leur odeur lui font envisager l'association possible de molécules de glucose et de groupements aromatiques.

L'acide sulfurique donne au principe amer une teinte vert foncé devenant brun puis pourpre. La réaction est plus nette avec un demi-volume d'eau.

Si l'on ajoute à une solution acétique de picrorétine de l'acide sulfurique concentré, il se fait un anneau vert foncé ; par agitation, le liquide devient pourpre. Le brome produit, dans la même solution, une teinte orangée virant au rouge carmin.

L'acide nitrique dissout la picrorétine et la colore en jaune clair.

ALTHER signale la coloration violette que donne le mélange sulfochromique avec la picrorétine, même sur une

section de tige. BOORSMA conteste ce caractère qui serait dû, d'après lui, à l'impureté de la substance.

La toxicité de la picrorétine paraît négligeable : 5 mg. injectés sous la peau d'une grenouille n'occasionnent qu'une augmentation temporaire des réflexes ; 25 mg. sont sans action sur un cobaye. BACON confirme l'inactivité de la substance, même à doses énormes.

Comme nous l'avons vu, certains auteurs mentionnent aussi, dans les tiges de *Tinospora*, la présence d'une trace d'alcaloïde.

FLÜCKIGER l'extrait par ébullition avec de l'alcool et de la chaux, évaporation du solvant et dissolution dans du chloroforme ; il obtient un résidu qu'il identifie à la berbérine.

En 1906, BACON, étudiant les tiges de *T. crispa*, n'y trouve pas d'alcaloïdes, sauf, dans certains cas, une quantité infime qui donne, en solution chlorhydrique, une coloration rose sous l'influence de l'eau de chlore ; mais, comme l'obtention de berbérine-acétone proposée par GORDIN [54] en 1902 demeure infructueuse, on doit, d'après l'auteur, réserver toute conclusion sur la nature de la substance.

BOORSMA signale d'autre part, dans les tiges de *T. Rumphii*, une trace d'alcaloïde incolore dont il a négligé l'étude.

Nous regrettons de n'avoir pu nous procurer le mémoire de FELICIANO [44] sur la composition chimique du *T. reticulata*, suivant lequel la drogue contiendrait à la fois de la berbérine, un glucoside et un autre principe amer.

Notons enfin que BOORSMA a recherché en vain des saponines et qu'il a trouvé dans les feuilles des *T. Rumphii*, *cordifolia* et *Teysmannii*, une substance sucrée analogue à la glycyrrhizine, mais non réductrice après hydrolyse acide.

En résumé, on a extrait :

1° des racines

du *Tinospora Bakis* (HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN) :
de la colombine
deux alcaloïdes : sangoline et pélosine
pas de berbérine

de divers *Tinospora* asiatiques :

T. cordifolia :

un principe amer cristallisé }
un alcaloïde } (GRESHOFF)
pas de berbérine (KLEIN et BARTOSCH)

T. Rumphii, *cordifolia*, *Teysmannii*, *crispa*
(BOORSMA) :

de la colombine
des traces de picrorétine
de la berbérine

du *Cocculus Leaeba* (HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN) :

de la colombine
deux alcaloïdes : sangoline et pélosine
pas de berbérine

2° des tiges

de divers *Tinospora* asiatiques :

pas de colombine (?)
un principe amer non cristallisé (picrorétine (?))
= glucoside (MARAÑON)
? (BOORSMA)
des traces d'alcaloïde
= berbérine (FLÜCKIGER, BOORSMA)
? (BACON)

CHAPITRE II

Recherches personnelles

A. — RACINES

a) *Tinospora Bakis* Miers

Nous avons eu, comme matériel d'étude, des racines sèches de *Bakis* provenant de la région de Yof, près de Dakar.

PRINCIPES AMERS NON ALCALOÏDIQUES

Dans un premier essai tenté en vue d'une séparation approximative des constituants, la drogue a été épuisée, à chaud, dans un appareil de SOXHLET, par des solvants organiques employés dans l'ordre suivant : éther de pétrole (fraction passant au-dessous de 60°), éther, chloroforme, alcool à 95°.

Au cours de cet épuisement fractionné, chaque solvant abandonnait après concentration une plus ou moins grande quantité de belles aiguilles incolores souillées de brun. C'était vraisemblablement, la substance amère identifiée par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN à la colombine du Colombo.

COLOMBINE

Cette substance non azotée, signalée dans le *Bakis* en 1895, a été découverte par WITTSTOCK [146] dans la racine de Colombo en 1831.

LEBOURDAIS [88], BÖDEKER [18], ALESSANDRI [2], DUQUESNEL [35] proposèrent ensuite différents modes d'extraction qui, à quelques variantes près, consistent en des épuisements par

l'éther ou le chloroforme d'extraits alcooliques ou aqueux de la drogue. Depuis, HILGER [65] et ULRICH [136] ont isolé la colombine au moyen d'éther bouillant. Cette méthode très simple paraît être définitivement adoptée.

La colombine cristallise dans l'alcool ou l'éther en aiguilles incolores, orthorhombiques (ULRICH), de saveur extrêmement amère.

L'acide sulfurique concentré la colore en jaune safran.

Elle est insoluble dans l'eau, peu soluble à froid dans la plupart des solvants organiques, facilement à l'ébullition.

Elle fond à 182° en se décomposant, mais, souillée par les principes amers voisins qui coexistent dans la drogue, elle présente un point de fusion identique : cette constante n'est donc pas un critérium de pureté.

Pour la purifier, il est nécessaire de procéder à de nombreuses cristallisations qui, d'après FEIST, KUNTZ et BRACHVOGEL [41], annuleraient finalement son pouvoir rotatoire. La colombine pure ainsi obtenue serait, en effet, optiquement inactive (1).

Pourtant, selon d'autres avis (WESSELY, DINJASKI, ISEMAN et SINGER), le pouvoir rotatoire varie assez peu au cours des purifications (+ 34°,6 à + 42°,3 dans la pyridine anhydre) et risque de masquer, par sa constance, l'hétérogénéité de certaines préparations.

Diverses formules ont été attribuées à la colombine, les plus récentes par deux groupes de chercheurs :

$C^{22}H^{24}O^7$ (FEIST, RINTELEN et KUNTZ [42])

$C^{20}H^{22}O^6$ (WESSELY, DINJASKI, ISEMAN et SINGER [142]).

Sa constitution n'est pas encore complètement établie à l'heure actuelle. De nombreux processus de dégradation ont toutefois permis de l'élucider en partie.

FEIST et ses collaborateurs concluent à la présence d'un oxhydryle — de nature alcoolique selon WESSELY — décelé par la formation d'un dérivé acétylé et la méthode de ZEREWITINOFF, de deux groupements lactoniques et probablement de deux fonctions éther-oxyde. D'après BRACHVOGEL [6], on peut affirmer que le schéma comprend deux cycles hexago-

(1) Ces mêmes auteurs ont retiré, des eaux mères de cristallisation, une colombine douée d'activité optique fondant à 194°.

naux, peut-être même un noyau pyranique. Il existe plusieurs doubles liaisons.

Chauffée un peu au-dessus de son point de fusion, la colombine dégage de l'anhydride carbonique et se transforme en décarboxycolombine.

Par chauffage prolongé avec un alcali, elle donne de l'isocolombine.

Son dérivé acétylé cristallise en longues aiguilles fondant à 228-230°.

À côté de la *colombine*, on a isolé, dans la racine de Colombo, trois autres principes amers :

La *chasmanthine* $C^{20}H^{22}O^7$, découverte et étudiée par FEIST et ses collaborateurs. Elle présente une analogie manifeste avec l'acide colombique décrit par FREY [49]. Elle fond à 246°. Sa constitution est certainement très voisine de celle de la colombine dont elle provient par action des acides ou des alcalis.

Le *principe amer III*, isolé par RINTELEN : $C^{18}H^{20}O^6$ (P.F. = 232°).

La *palmarine*, isomère de la chasmanthine doué d'activité optique récemment caractérisé par WESSELY, SCHÖNOL et ISEMANN (P.F. = 258°) [144].

La séparation de ces substances est d'une extrême difficulté. Elle se fait par dissolution ou précipitation fractionnée et serait favorisée par l'emploi de solvants non miscibles. Elle est nécessaire à l'obtention d'une colombine rigoureusement pure.

WESSELY, ISEMANN, SINGER et SCHÖNOL [143] indiquent le procédé suivant : on traite par l'acétone l'extrait éthéré contenant la majeure partie des principes amers ; à la solution concentrée on ajoute ensuite de l'éther ; le précipité qui se forme est de la colombine dont la pureté augmente après une opération identique et une dissolution ultérieure dans le chloroforme. Reprise par un mélange alcool-benzène et précipitée par l'eau, la colombine est alors absolument pure.

Pour posséder un terme de comparaison authentique, nous avons préparé de la colombine à partir de la racine de Colombo en suivant la méthode de FEIST telle que l'indiquent AWE et BRACHVOGEL.

La drogue pulvérisée fut soumise à plusieurs épuisements de 4 heures chacun dans un appareil de SOXHLET.

L'éther de pétrole (fraction passant au-dessous de 60°) élimina les matières grasses et cireuses.

L'éther ensuite employé devait seul dissoudre la colombine, accompagnée des autres principes amers dont le reste fut extrait par le benzène, troisième solvant utilisé.

La colombine, séparée des substances voisines par l'acétone qui la dissout exclusivement, fut obtenue, après reprise par l'alcool à 95° chaud, en fines aiguilles incolores fondant à 228-230° (décomp.) (1).

La partie insoluble dans l'acétone traitée par l'alcool y abandonna une matière blanche amorphe représentant sans doute la chasmanthine et le principe amer III.

Le poids total des deux extraits, éthéré et benzénique, était d'environ 0 g. 8 p. 100.

Nous avons alors préparé, dans des conditions identiques, le principe amer du *Tinospora Bakis* Miers appelé colombine par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN.

Les extraits éthéré et benzénique de la racine, dégraissée par l'éther de pétrole comme précédemment, représentent 3,7 p. 100 de son poids.

Le premier est constitué par de magnifiques aiguilles prismatiques, incolores et brillantes, dont la longueur peut atteindre plus d'un centimètre (2) : la drogue en contient 2 à 3 p. 100. Elles sont dépourvues d'azote.

Insoluble dans l'eau, la substance cristalline est peu soluble à froid dans la plupart des solvants organiques : 300 cm³ d'alcool à 95° en dissolvent à peine 1 g.

(1) Les points de fusion ont été déterminés au bloc MAQUENSE. Or, les chiffres donnés par les auteurs sont en général beaucoup plus faibles que les nôtres; il est probable qu'ils correspondent aux températures de décomposition, très éloignées des points de fusion instantanée comme nous avons pu le constater bien souvent, en premier lieu avec la colombine : chauffée au tube de THIELE, la substance commençait en effet à se décomposer vers 180-182°.

(2) Les cristaux obtenus à l'aide d'un extrait éthéré sont beaucoup plus purs que ceux qui proviennent d'un extrait alcoolique; on s'explique facilement ce caractère par une différence de sélectivité de solvants.

Une telle solution manifeste un pouvoir rotatoire droit :

$$[\alpha_D]^{23} = +32^\circ$$

Pour une solution à 1 p. 100 dans la pyridine anhydre,

$$[\alpha_D]^{23} = +48^\circ$$

Comme la colombine, le produit se colore en jaune safran au contact de l'acide sulfurique concentré.

Il fond à 235-237°. Mélangé à de la colombine du Colombo, il n'en abaisse pas le point de fusion : c'est donc bien de la colombine.

L'acétylation doit le confirmer.

Acétylation de la colombine

La colombine contenant un groupement OH — probablement de nature alcoolique —, un essai d'acétylation s'imposait, afin d'en estimer l'importance quantitative et, en second lieu, de caractériser le dérivé qui prend naissance dans ces conditions.

TITRAGE DIRECT DU GROUPEMENT OXHYDRYLE :

Nous avons appliqué à la colombine extraite du **Bakis** la méthode préconisée par R. DELABY et Y. BREUGNOT pour la détermination de l'indice d'acétyle des corps gras [31]. Le résultat s'est montré négatif.

Un séjour de 1 h. 1/4 au bain-marie bouillant avec 10 cm³ de réactif acétylant (1 partie d'anhydride acétique P.E. 135-140° et 2 parties de pyridine P.E. 115-116°) a en effet donné, lors du titrage consécutif par la soude en solution demi-normale et pour deux essais simultanés, un chiffre sensiblement égal à celui du témoin. Il est vrai que les quantités de colombine mises en œuvre étaient assez faibles (0 g. 15 au maximum). Néanmoins, la différence théorique aurait dû s'apprécier.

Cette tentative infructueuse concorde d'ailleurs avec l'observation signalée par WESSELY et ses collaborateurs [142], qui, préparant de l'acétylcolombine dont le mélange anhydride acétique-pyridine n'avait pu réaliser la formation, furent conduits à employer un chauffage de 5-6 heures à 150-160° avec 3-5 gr. d'acétate de sodium et 10 cm³ d'anhydride acétique pour 1 g. de colombine.

OBTENTION DE L'ACÉTYLCOLOMBINE :

La méthode précédente devait théoriquement y aboutir. Nous l'avons suivie à cet effet.

En refroidissant le liquide encore chaud provenant de l'acétylation, on observe une prise en masse immédiate et presque totale.

La substance qui se sépare ainsi, sous forme de fines aiguilles incolores, est essorée et dissoute, à chaud, dans l'alcool à 95° où elle recristallise facilement. On l'obtient à peu près pure au bout de quelques opérations semblables.

C'est le dérivé acétylé de la colombine. Il fond à 280-283° (décomp.).

ALCALOIDES

ESSAIS PRÉLIMINAIRES

a) Recherche des alcaloïdes

Quelques essais ont rapidement confirmé la présence d'alcaloïdes dans la racine de **Bakis**.

Un extrait alcoolique de drogue a été repris par de l'acide sulfurique à 2 p. 100 et la solution agitée avec du chloroforme après addition d'un excès d'ammoniaque.

La distillation du chloroforme a fourni un résidu brun. Dissous dans l'eau acidulée, ce résidu précipitait assez abondamment avec les réactifs généraux des alcaloïdes, soit, par ordre de sensibilité décroissante dans ce cas, les réactifs de DRAGENDORFF, BOUCHARDAT, MAYER, BERTRAND.

b) Recherche de la berbérine

La couleur jaune de certains échantillons de drogue et des extraits aqueux pouvait faire penser à la berbérine, puisqu'on a signalé cet alcaloïde dans plusieurs *Ménispermacées*.

On a même vu que certains auteurs croyaient l'avoir caractérisée dans les tiges et les racines de quelques *Tinospora* asiatiques. Mais, dans le **Bakis** africain, HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN avaient conclu à son absence.

Il était nécessaire de contrôler cette assertion.

En premier lieu, nous nous sommes adressée à la réaction indiquée par KLUNGE comme spécifique de la berbérine : quelques grammes de **Bakis** ont été chauffés dans un peu d'eau à l'ébullition ; sur le liquide filtré, acidifié par de l'acide sulfurique, on a versé doucement de l'eau de chlore : il s'est produit un anneau rouge très net à la surface de séparation.

Nous avons ensuite essayé la réaction de GORDIN [54].

20 g. de drogue ont été épuisés par de l'alcool chaud ; après évaporation, le résidu a été repris par 40 cm³ d'eau, le liquide agité avec de la poudre de talc et filtré. 2 à 3 cm³ du filtrat limpide ont été additionnés d'un peu de solution

d'iodure de potassium à 10 p. 100. Il s'est produit un trouble notable, disparaissant à chaud, réapparaissant à froid sous forme de fines aiguilles jaunes groupées en rosettes.

A 10 cm³ du même filtrat, on a ajouté 1 à 2 cm³ de solution de soude à 10 p. 100 et chauffé à 50° ; on a alors versé 5 cm³ d'acétone. Au bout de 2 heures, aucune trace d'acétone-berbérine, paillettes jaune citron caractéristiques, n'a pu être décelée ; de même après addition de 30 cm³ d'eau et repos de 24 heures dans un endroit frais. En concentrant l'alcaloïde à l'état d'iodhydrate dissous dans très peu d'eau, la combinaison acétonique ne s'est pas manifestée davantage. Or, dans ces dernières conditions, elle serait encore très nette avec 1 mg. de berbérine.

Une opération comparative a d'ailleurs été faite sur une solution à 0,5 p. 100 de sulfate de berbérine commercial dont la pureté est suffisante.

En présence de ces deux résultats, l'un positif, l'autre négatif, on ne pouvait identifier l'alcaloïde qu'après l'avoir isolé.

Nous avons pensé à l'extraire sous la forme de son iodhydrate dont l'obtention à l'état cristallisé paraissait extrêmement facile d'après l'essai précédent.

EXTRACTION D'UN ALCALOÏDE

L'extrait employé a été obtenu par épuisement de la drogue au moyen d'alcool à 90° bouillant, filtration à chaud et distillation dans le vide à basse température. 1 g. d'extrait représente environ 18 g. de plante sèche (1).

Une fraction de l'extrait a été reprise par de l'eau chaude. En ajoutant au liquide, préalablement clarifié avec du talc, une quantité convenable de solution d'iodure de potassium à 10 p. 100, on provoque la formation d'un abondant précipité jaune qui n'est autre qu'un iodhydrate d'alcaloïde.

Caractères

L'*iodhydrate* cristallise facilement dans l'alcool fort en aiguilles jaune d'or, brillantes, de saveur amère, qui fondent à 257-258° en se décomposant.

(1) Nos extraits ont été gracieusement préparés par les soins de la Maison BOULANGER-DAUSSE dont l'inlassable complaisance est bien connue des étudiants du Laboratoire.

Il est légèrement soluble dans l'alcool et dans l'eau.

Dissous dans l'alcool, il paraît être sans action sur la lumière polarisée, autant qu'on en peut juger avec des solutions qui sont toujours d'un jaune intense même à de faibles concentrations.

Il donne la réaction de KLUNGE à l'eau de chlore.

L'acide sulfurique le colore en vert olive, l'acide nitrique en brun rouge, le réactif sulfomolybdique de FRÖHDE en jaune verdâtre, le réactif sulfovanadique de MANDELIN en brun, puis en mauve sale.

Le *chlorhydrate* a été obtenu par double décomposition : digestion au bain-marie bouillant, pendant 20 minutes, de l'iodhydrate en suspension dans l'eau chlorhydrique avec du chlorure d'argent préparé ex-temporaneamente. Après filtration à chaud, il se fait, par refroidissement, un dépôt qui cristallise dans l'alcool en aiguilles jaunes fondant à 253° (décomp.).

Il est facilement soluble dans l'eau.

Notons que les acides forts ne produisent dans les extraits alcaloïdiques repris par de l'eau chaude aucune cristallisation des sels correspondants, même après un séjour prolongé à la glacière.

Le *picrate*, préparé par addition d'acide picrique à une solution aqueuse d'un des sels et cristallisation dans l'alcool, forme des aiguilles jaunes fondant à 219° .

Nous n'avons pu, même par la méthode de FRANÇOIS et BLANC [48], faire cristalliser l'*iodobismuthate*, poudre amorphe rouge brique qui fond à $204-205^{\circ}$ (décomp.).

Une tentative analogue effectuée, suivant la technique de JANOT et FAUDEMAY [71] sur le *silicotungstate*, est également demeurée infructueuse.

ESSAI D'IDENTIFICATION

a) Comparaison avec la berbérine

LA BERBÉRINE. — *Caractérisation* :

L'*iodhydrate* de berbérine, obtenu par addition d'iodure de potassium à une solution aqueuse de sulfate commercial

et cristallisation dans l'alcool, forme des aiguilles jaune citron qui fondent à 288° (décomp.).

Il est très peu soluble dans l'alcool et dans l'eau, et optiquement inactif.

Il donne intensément la réaction de KLUNGE à l'eau de chlore.

L'acide sulfurique concentré le colore en jaune verdâtre, l'acide nitrique en grenat, le réactif sulfomolybdique en jaune verdâtre puis en brun vert, le réactif sulfovanadique en brun puis en mauve.

D'autres sels de berbérine ont été préparés.

Le *chlorhydrate*, qui prend naissance par décomposition de la berbérine-acétone au moyen d'acide chlorhydrique, forme des aiguilles jaune citron fondant vers $250-251^{\circ}$ (décomp.).

Les acides forts, en particulier l'acide chlorhydrique, provoquent facilement, dans les extraits contenant de la berbérine ou les solutions aqueuses de cet alcaloïde, une cristallisation rapide et abondante.

Le *picrate* fond à 215° , le *picrolonate* à $201-202^{\circ}$, l'*iodobismuthate* amorphe à $318-319^{\circ}$ (décomp.).

CONCLUSION.

De ces études parallèles ressortent les résultats suivants :

Nous n'avons pu obtenir, avec l'alcaloïde jaune du **Bakis**, ni la combinaison acétonique, ni, au moyen des acides forts, la formation de sels très peu solubles, qui caractérisent la berbérine.

Le mélange des picrates, dont les points de fusion sont bien nets et très rapprochés, fond à $201-202^{\circ}$, ce qui représente un abaissement notable et indique vraisemblablement une différence de constitution.

Seules, les réactions colorées sont comparables, y compris celle de KLUNGE qui n'est autre qu'une réaction d'oxydation des deux alcaloïdes, l'acide nitrique leur donnant, comme l'eau de chlore, une coloration grenat. Une fois encore se manifeste l'absence de spécificité de ce genre de réactions.

Pourtant, beaucoup d'alcaloïdes jaunes présentent des

relations parfois très grandes avec la berbérine, en particulier ceux qu'on rencontre dans la famille des Ménisperma-cées. Il était donc permis de présumer que, si l'alcaloïde du **Bakis** ne se révélait pas identique à la berbérine, il pouvait néanmoins appartenir au même groupe.

C'est alors que nous avons pensé à le comparer aux alcaloïdes d'une plante voisine : le Colombo, dont nous avons déjà confirmé une première analogie de composition chimique avec notre drogue.

b) **Comparaison avec les alcaloïdes de la racine de Colombo.**

LES ALCALOÏDES DE LA RACINE DE COLOMBO. — *Obtention et caractérisation :*

On a longtemps cru, d'après les travaux de BÖDEKER [18], que la racine de Colombo (*Jatrorrhiza palmata* Miers) renfermait de la berbérine.

En 1902, GORDIN [54] démontra l'absence de cet alcaloïde dans toute une série de plantes qu'on croyait en contenir, et GADAMER [59] isola de la drogue deux bases qui se rapprochaient beaucoup de la berbérine ; quelques années plus tard, GUNZEL [59], étudiant l'une d'elles, lui donna le nom de columbamine.

Mais c'est surtout à partir de 1907 que la question fut reprise en détail. Des recherches de FEIST et de SPÆTH avec leurs collaborateurs respectifs sont nées nos connaissances actuelles sur la chimie du Colombo, résumées dans un récent article de AWE et BRACHVOGEL [6].

La racine de Colombo renferme au moins trois alcaloïdes : la columbamine, la jatrorrhizine et la palmatine.

Sur ces trois alcaloïdes, dont les proportions varient suivant l'origine de la drogue, deux sont phénoliques : la columbamine et la jatrorrhizine, comme le prouve la solubilité de leurs iodhydrates dans la lessive de soude (FEIST et SANDSTEDE [43]). Ce caractère permet la séparation des bases.

Voulant préparer une petite quantité de ces alcaloïdes, nous avons suivi la méthode de FEIST déjà citée en partie à propos de la colombine.

La racine de Colombo pulvérisée a été épuisée systématiquement dans un appareil de SOXHLET par l'éther de pétrole, l'éther et le benzène, afin d'éliminer les matières grasses, cireuses et les principes amers, puis par l'alcool à 95° qui dissout les alcaloïdes existant dans la drogue à l'état de chlorhydrate et de nitrate.

Après distillation du solvant, le résidu a été repris par de l'eau et on a ajouté une solution d'iodure de potassium à 50 p. 100 refroidie à la glacière. Il s'est fait un abondant précipité jaune brun qu'on a traité à basse température par de la potasse à 3 p. 100 où l'iodhydrate de palmatine est insoluble. Dans la solution rouge brun, les iodhydrates des bases phénoliques ont été précipités par addition d'acide chlorhydrique et purifiés par redissolution et reprecipitation.

L'iodhydrate de palmatine, soumis à un rapide lavage avec de l'eau et plusieurs cristallisations dans l'alcool fort, s'est transformé en aiguilles jaune orangé éclatantes se ternissant à l'air.

Dans les mêmes conditions, les iodhydrates de jatrorrhizine et de columbamine se sont peu à peu séparés en cristaux aciculaires, brun rouge, isolés, très brillants pour le premier, jaune d'or, agglomérés et beaucoup plus petits pour le second. C'est la columbamine qui donne aux solutions alcalines d'iodhydrates leur coloration rouge foncé.

Il fallait voir si ce mode d'extraction permet d'obtenir intégralement les alcaloïdes. Or, il est facile de constater que la précipitation par l'iodure de potassium est toujours incomplète : le filtrat jaune brun, qui ne tarde pas à se troubler, donne en effet les réactions générales des solutions alcaloïdiques. Ceci peut tenir à la solubilité notable des iodhydrates dans l'eau, susceptible de soustraire à la précipitation une quantité importante d'alcaloïdes. C'est pourquoi nous avons employé une solution très concentrée d'iodure de potassium (50 p. 100), en évitant un excès de réactif.

On pouvait alors se demander si une trop grande dilution de la solution alcaline qu'on fait agir sur les iodhydrates ne serait pas défavorable à une séparation rigoureuse de l'alcaloïde non phénolique. Un essai sur l'iodhydrate de

palmatine a prouvé la solubilité de ce sel dans les solutions très étendues de potasse et la nécessité d'employer cet alcali à la concentration minimum de 3,5 p. 100, pour dissoudre seulement les bases phénoliques, columbamine et jatrorrhizine (1).

CONCLUSION.

En possession de ces renseignements, nous avons soumis à une épreuve semblable l'iodhydrate de l'alcaloïde jaune du **Bakis**. Il s'est montré insoluble dans la solution de potasse à 3,5 p. 100, analogue en cela au sel de palmatine dont il présentait d'ailleurs l'aspect.

L'iodhydrate de palmatine du Colombo fond à 259-260° (décomp.).

Nous avons préparé, suivant des méthodes déjà exposées, le chlorhydrate et le picrate de cet alcaloïde ; ils fondent respectivement à 250 et 220°.

La similitude des points de fusion autorisait une nouvelle expérience : les iodhydrates ont été soigneusement pulvérisés ensemble et leur mélange a fondu vers 257°, tandis que celui des picrates fondait à 220°.

Malgré ces indications suggestives, il était indispensable de pousser plus loin l'étude parallèle des deux alcaloïdes.

c) **Recherches complémentaires.**

a) ANALYSE ÉLÉMENTAIRE

Elle a été effectuée successivement sur l'iodhydrate jaune du **Bakis** et sur l'iodhydrate de palmatine du Colombo préparés dans des conditions identiques (2).

(1) Une concentration supérieure risquerait de provoquer des changements dans la structure moléculaire (isomérisation).

(2) Les substances analysées au cours de nos recherches étaient amenées à un état stable d'hydratation par séjours consécutifs dans le vide sulfurique et à l'air jusqu'à obtention de poids sensiblement constants pour chaque série d'expériences.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1° Poids de substance = 4 mg. 585.

$\text{CO}^2 = 8 \text{ mg. } 300$ $\text{OH}^2 = 1 \text{ mg. } 960$.

Poids de substance = 4 mg. 820.

N, à 27°, sous 721 mm. = 0 cm³ 1323.

2° Poids de substance = 4 mg. 315.

$\text{CO}^2 = 7 \text{ mg. } 820$ $\text{OH}^2 = 1 \text{ mg. } 890$.

Poids de substance = 4 mg. 600.

N, à 27°, sous 721 mm. = 0 cm³ 1176

On peut résumer ainsi dans un tableau les compositions centésimales effectives en les comparant à la théorie :

		C p. 100	H p. 100	N p. 100
Trouvé {	1) Bakis.....	49,37	4,63	2,96
	2) Colombo.....	49,43	4,87	2,76
Calculé pour iodhydrate de palmatine $\text{C}^{21}\text{H}^{22}\text{NO}^4\text{I} + 2 \text{OH}^2$		49,12	4,68	2,72

b) DOSAGE DU GROUPEMENT MÉTHOXYLE

Nous avons réalisé ce dosage par la semi-microméthode de ZEISEL, avec l'appareil de PREGL légèrement modifié tel qu'il est décrit par A. BERMOND [13], et la technique indiquée par ce dernier auteur, en employant toutefois des solutions cinquantième normales de nitrate d'argent et de sulfo-cyanate de potassium.

Là encore, il était préférable d'opérer comparativement, c'est-à-dire de vérifier dans des conditions identiques, la teneur en OCH^3 de l'iodhydrate de palmatine préparé à partir du Colombo.

Trouvé :

	OCH^3 p. 100	{	Colombo	25,2
			Bakis	25,3
Calculé pour	$\text{C}^{21}\text{H}^{22}\text{NO}^4\text{I} + 2 \text{OH}^2$			24,2
	(4 O CH^3)			

La concordance des résultats constitue un nouvel argument en faveur de notre hypothèse.

c) DOSAGE DE L'IODE

Etant donné la teinte jaune du sel d'alcaloïde, nuisible à l'appréciation du virage des indicateurs colorés, il nous avait semblé tout indiqué d'effectuer le dosage de l'iode après destruction de la matière organique.

A cet effet, nous avons essayé d'appliquer ici la technique préconisée par LAUDAT pour le microdosage du chlore sanguin : ébullition de la substance avec une solution cinquantième normale de nitrate d'argent en présence de permanganate de potassium jusqu'à obtention d'une liqueur limpide et incolore (l'excès de réactif oxydant était détruit par addition de quelques gouttes d'alcool). On titrait la quantité restante de nitrate d'argent par la méthode de CHARPENTIER-VOHLARD.

Malheureusement, ce procédé ne nous a pas donné les résultats escomptés : les chiffres obtenus pour chacun des iodhydrates — du **Bakis** et du Colombo — étaient en général beaucoup trop élevés.

Devant la concordance relative des résultats aberrants et malgré une teneur presque théorique pour le sel de palmatine du Colombo, nous avons un instant pensé que le mode de préparation utilisé avait abouti à la formation de periodhydrates (1). L'analyse élémentaire devait nous prouver qu'il n'en était rien.

d) SPECTRE D'ABSORPTION DANS L'ULTRA-VIOLET

Les spectres d'absorption dans l'ultra-violet de la berbérine et des alcaloïdes du Colombo ont été étudiés en 1934 par FEIST, AWE et ETZRODT [39].

Il était intéressant de leur comparer le spectre d'absorption de la base jaune du **Bakis**.

(1) FEIST [38] admet en effet la présence de tels composés quand il cherche à les éliminer en effectuant la cristallisation de l'iodhydrate de palmatine dans l'eau chaude en présence d'acide sulfureux.

Les auteurs ne précisant pas les conditions expérimentales qu'ils ont employées, nous avons jugé utile de renouveler personnellement certaines de leurs observations.

A cet effet, nous avons préparé des solutions à 0,5 pour 1.000, dans l'alcool à 95°, d'iodhydrate de berbérine (à partir du sulfate commercial) et d'iodhydrate de palmatine (à partir du Colombo).

Les expériences ont été faites avec l'appareillage réalisé tout récemment par M. P. GESTEAU [53], qui permet d'obtenir automatiquement une photographie des spectres et d'interpréter les clichés par projection (1).

Nous avons constaté dans l'absorption des rayons ultraviolets par les deux alcaloïdes deux maxima importants aux longueurs d'ondes 2.670 et 3.425 Å, un troisième, inférieur, à 4.280 Å et trois minima respectivement situés à 2.520, 3.020 et 3.825 Å.

La courbe concernant l'iodhydrate de berbérine présente, entre le premier maximum et le deuxième minimum (2.670 et 3.020 Å), une légère dissymétrie.

Un faible maximum se devine dans cette même région sur la courbe de l'iodhydrate de palmatine.

L'absorption commence à 4.590 Å ; elle est totale au-delà de 2.230 Å.

Nos chiffres sont, en général, un peu plus élevés que ceux de FEIST et de ses collaborateurs.

Ce qui paraît caractéristique, d'après ces auteurs, et permet de différencier les alcaloïdes de ce groupe dont les courbes sont voisines, c'est la hauteur relative des maxima.

Comme nous avons pu le constater, les deux maxima principaux (2.700 et 3.475 Å) correspondent à des épaisseurs d'extinction sensiblement différentes pour l'iodhydrate de berbérine, à peu près égales pour l'iodhydrate de palmatine (2).

(1) M. P. GESTEAU, Assistant à la Chaire de Physique, a bien voulu consacrer lui-même quelques heures à l'obtention de ces clichés. Nous l'en remercions vivement.

(2) Les coefficients d'absorption étant inversement proportionnels aux épaisseurs d'extinction, nos courbes, construites en fonction du premier facteur, auraient exactement le même aspect à condition d'inverser le sens d'augmentation des valeurs portées en ordonnée.

D'autre part, l'allure des courbes change de façon considérable quand on dilue les solutions, par suite de l'allongement proportionnel des pointes.

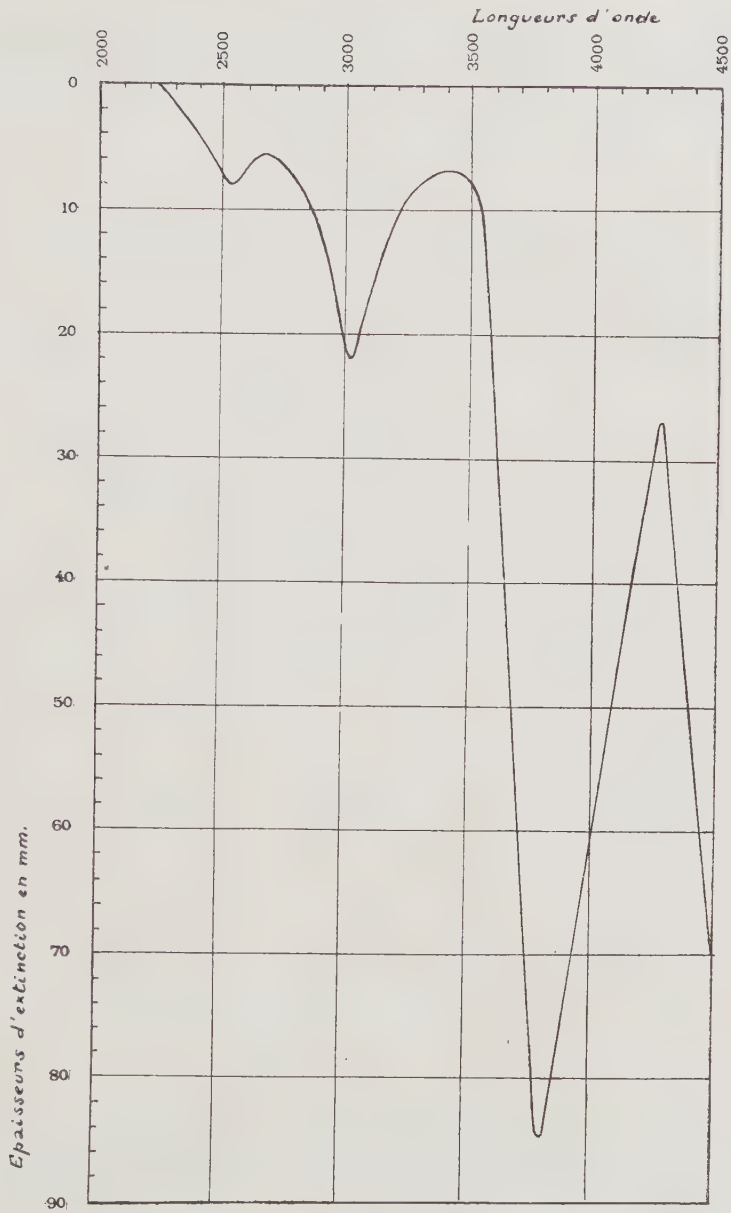


FIG. 31.

Dans les mêmes conditions, l'iodhydrate de la base jaune du **Bakis**, en solution à 0,5 p. 1.000 dans l'alcool à 95°, donne une courbe absolument analogue à celle de l'iodhydrate de palmatine (fig. 31).

e) ESSAI D'EXTRACTION DE LA BASE

A notre connaissance, la palmatine n'avait jamais été isolée à l'état libre. Il était intéressant de s'appliquer à l'obtenir sous cette forme.

Après divers essais sur la racine de **Bakis**, nous nous sommes arrêtée au mode opératoire suivant :

200 g. d'extrait, triturés avec du sable de Fontainebleau, ont été épuisés dans un percolateur (procédé qui s'est montré le plus efficace et le plus rapide) par de l'acide sulfurique à 2 p. 100. Après filtration de la solution brune obtenue, on a agité avec du chloroforme, dans une ampoule à décantation, en présence d'un excès d'ammoniaque.

Voulant effectuer un lavage de la solution chloroformique, nous avons constaté que l'eau prenait une teinte jaune à son contact : comme le prouva aussitôt l'action des réactifs spécifiques, une partie de l'alcaloïde était perdue par ce moyen : il fallut la récupérer et s'abstenir d'une telle purification (1).

La solution chloroformique, séchée sur sulfate de sodium anhydre, abandonna, par distillation du solvant, un résidu brun foncé dont le rendement n'atteignait que 0,6 p. 100 de la plante sèche.

Il se dissolvait partiellement dans l'eau acidulée en donnant une solution jaune brun qui précipitait abondamment par les réactifs généraux des alcaloïdes.

Nous avons essayé de faire cristalliser la base en reprenant à chaud le résidu impur par différents solvants orga-

(1) C'est, croyons-nous, cette solubilité de la base dans l'eau qui empêche d'épuiser complètement par le chloroforme la liqueur aqueuse où on l'a déplacée. On s'explique ainsi la précipitation à l'état d'iodhydrates, méthode originale seule employée jusqu'ici pour extraire les alcaloïdes du Colombo. Néanmoins, elle présente, comme on l'a vu, un inconvénient analogue.

Remarquons encore que le sulfate — ainsi que le chlorhydrate — manifeste en solution aqueuse, au cours de semblables extractions, une solubilité appréciable dans les solvants organiques (chloroforme, éther).

niques : alcool à 95°, chloroforme, éther. Seule, la pyridine anhydre (1) nous a donné un résultat satisfaisant : elle provoque en effet, par refroidissement, une séparation très rapide de cristaux qui, après plusieurs recristallisations, offrent l'aspect d'aiguilles jaune d'or très brillantes de 2 à 3 mm. de long ; beaucoup présentent, au microscope, un aspect losangique.

C'est une substance très amère, azotée, de nature alcaloïdique. Elle est facilement soluble dans l'eau, se dissout dans l'alcool, le chloroforme, surtout dans la pyridine, beaucoup moins dans l'éther, le benzène, l'acétone ; elle est insoluble dans le sulfure de carbone.

Elle fond à 257-258° en se décomposant.

Elle est optiquement inactive, comme l'iodhydrate, et donne les mêmes réactions colorées.

Un essai d'extraction effectué dans des conditions identiques sur la racine de Colombo a permis d'obtenir une substance cristallisée en aiguilles jaune d'or, brillantes, insolubles dans une solution de potasse à 3,5 p. 100, et possédant tous les autres caractères physiques de l'alcaloïde isolé parallèlement du **Bakis**. C'était probablement la palmatine elle-même.

D'après le procédé classique que nous avons employé, il semblait en effet logique de considérer la substance retirée des deux drogues comme l'alcaloïde à l'état libre. Or, la suite de nos recherches nous a conduite à une opinion toute différente (2).

ANALYSE ÉLÉMENTAIRE :

Elle a donné :

1° Poids de substance = 4 mg. 590.

CO² = 9 mg. 505 OH² = 2 mg. 495

Poids de substance = 5 mg. 885.

N, à 27°, sous 716 mm. = 0 cm³ 2578

(1) L'hydratation progressive du solvant produit, dans de telles solutions alcaloïdiques trop longtemps abandonnées à l'air, une disparition totale des cristaux déjà formés.

(2) Les essais suivants ont été réalisés avec la substance alcaloïdique isolée du **Bakis**. Celle qui provenait du Colombo était trop peu abondante pour se prêter à une étude comparative.

2° Poids de substance = 4 mg. 305.

$\text{CO}^2 = 8 \text{ mg. } 705$ $\text{OH}^2 = 2 \text{ mg. } 330$

Poids de substance = 4 mg. 395.

N, à 23°, sous 719 mm. = 0 cm³ 1789

C p. 100 = 56,48 et 55,15

H p. 100 = 6,04 et 6,01

N p. 100 = 4,69 et 4,44

La palmatine n'ayant pas été, jusqu'alors, isolée sous forme de base, sa composition centésimale n'est connue que théoriquement, abstraction faite de l'eau de cristallisation éventuelle. Pour être significative, la comparaison devait donc porter sur des corps anhydres ; c'est pourquoi nous avons essayé de déterminer la teneur en eau de notre substance.

L'évaluation a été faite par pesées successives après séjours alternatifs à l'air et dans le vide sulfurique jusqu'à obtention de poids sensiblement constants dans chacune des conditions.

Il ne semble pas qu'on puisse aboutir, par l'emploi de l'étuve à 100°, à une appréciation exacte de la quantité d'eau : abandonnée ainsi pendant une heure, la substance présente un brunissement progressif qui correspond peut-être à une variation de la structure moléculaire. En effet, si la perte de poids est supérieure à celle que l'on constate dans les expériences précédentes, l'augmentation consécutive qui accompagne le séjour à la température ordinaire est notablement plus faible, et la substance ne reprend pas, par réhydratation, sa couleur jaune d'or initiale.

L'emploi du vide sulfurique paraît donc seul valable. Il nous a conduit au chiffre moyen de 10 p. 100.

En conséquence, l'analyse élémentaire rapportée au corps anhydre fournit la moyenne suivante :

C p. 100 = 62,01 H p. 100 = 5,46 N p. 100 = 5,07

Or, les chiffres théoriques calculés d'après la formule de la palmatine $\text{C}^{21}\text{H}^{23}\text{NO}^5$, s'éloignent beaucoup des précédents :

C p. 100 = 68,29 H p. 100 = 6,23 N p. 100 = 3,79

DOSAGE DU GROUPEMENT MÉTHOXYLE :

On trouve, en effectuant ce dosage dans les conditions déjà indiquées (p. 100) :

$$\text{OCH}^3 \text{ p. 100} = 27,4 \text{ et } 26$$

soit, en moyenne, pour la substance anhydre :

$$\text{OCH}^3 \text{ p. 100} = 29,6$$

La palmatine exige :

$$\text{OCH}^3 \text{ p. 100} = 33,6$$

RECHERCHE DU CHLORE :

Comme on le verra (p. 109), la palmatine est susceptible de se combiner à quelques solvants organiques (chloroforme, acétone), en milieu alcalin et à chaud.

D'autre part, c'est un fait connu qu'en évaporant à chaud une solution chloroformique d'alcaloïde on obtient généralement, à côté de la base libre, une petite quantité de chlorhydrate.

On pouvait donc admettre la possibilité de telles réactions et, dans ce cas, rechercher le chlore.

La substance alcaloïdique a été soumise à une fusion alcaline avec un mélange oxydant (carbonate de sodium et nitrate de potassium) exempt de chlorures. Une solution aqueuse du résidu a donné, par addition de nitrate d'argent, un louche blanc insoluble dans l'acide nitrique et très soluble dans l'ammoniaque.

Comparée aux essais témoins, la réaction est positive et permet de conclure à la présence de chlore.

SPECTRE D'ABSORPTION DANS L'ULTRA-VIOLET :

Il s'est montré tout à fait semblable à celui de l'iodhydrate, ce qui correspond à une grande analogie de structure entre les deux corps.

TINKLER [139] a d'ailleurs fait la même remarque à propos de la berbérine et de ses sels, dont l'absorption identique manifeste une différence de constitution moléculaire inappréciable par ce moyen.

CONCLUSION.

La molécule contenant du chlore et possédant une structure fondamentale qui est celle de la base, les deux possibilités suivantes demeurent valables :



Mais la formule du premier corps ne comporte pas d'eau de cristallisation et son point de fusion est bien inférieur (189° d'après FEIST et SANDSTEDE [43]). En outre, ce qui est plus significatif, chacune des compositions centésimales théoriques s'éloigne sensiblement des chiffres que nous avons trouvés, en particulier les teneurs en azote qui sont beaucoup plus faibles. Il en est de même des pourcentages en méthoxyle.

L'hypothèse d'un sel double de palmatinium et d'ammonium est également à rejeter, la recherche de l'ammoniac s'étant montrée négative.

D'autre part, une remarque s'impose : il semble que la pyridine soit nécessaire à la cristallisation de la substance. Or, on connaît des cas où ce solvant se combine, par addition, à des corps organiques azotés : peut-être, dernière conjecture, s'agit-il d'un sel double de palmatinium et de pyridinium. Sans doute existe-t-il d'autres solutions : nous livrons le problème aux organiciens (1).

f) DEUXIÈME ESSAI D'EXTRACTION DE LA BASE

Estimant que la différence entre les formules respectives de la palmatine et de la berbérine ne peut entraîner une sélectivité des procédés d'extraction, nous avons voulu préparer ce dernier alcaloïde pour adapter ensuite la technique choisie au cas de la palmatine.

Or, il paraît difficile d'obtenir la berbérine à l'état cristallisé.

La méthode de GAZE [52] : purification du sulfate par formation de berbérine-acétone, décomposition par l'alcool-

(1) Notons toutefois qu'une combinaison avec un solvant organique expliquerait assez les changements définitifs de poids et de couleur provoqués par le chauffage à 100° de la substance alcaloïdique.

chloroforme à chaud et distillation, nous a donné un résidu rouge brun qui, repris à chaud par de l'eau ou par de l'éther, a refusé de cristalliser dans ces solvants.

On a vainement essayé d'autres méthodes où la berbérine était extraite par l'éther en présence d'un excès d'ammoniaque ou d'une base plus faible (magnésie, oxyde de plomb) moins susceptible de provoquer une isomérisation. Seule, la baryte a permis, après concentration de l'éther, la formation de petits cristaux jaune rougeâtre fondant à 165° (décomp.).

Mais la méthode, appliquée au Colombo et au Bakis, n'a pas donné les résultats escomptés.

g) COMBINAISON AVEC LES SOLVANTS NEUTRES

Combinaison chloroformique.

On l'a obtenue, à partir de la substance chlorée précédemment définie, suivant le mode opératoire indiqué par FEIST et SANDSTEDT :

Une petite quantité de substance dissoute dans un peu d'eau a été additionnée de quelques centimètres cubes de chloroforme et de soude en solution à 50 p. 100. Après agitation du mélange dans une ampoule à décantation, on a séparé la couche inférieure rouge foncé dont l'évaporation a fourni un produit jaune clair cristallisant en milieu alcoolique.

h) DÉRIVÉ TÉTRAHYDROGÉNÉ

Les bases quaternaires du groupe de la berbérine donnent par réduction des bases tertiaires incolores.

Pour nous initier à l'obtention de telles substances, nous avons tout d'abord préparé de la tétrahydroberbérine, selon la méthode de AWE [5] :

A 0 g. 50 de chlorhydrate de berbérine ont été ajoutés 5 g. de poudre de zinc (1) et 15 cm³ d'acide acétique à 30 p. 100. On a fait bouillir le mélange jusqu'à décoloration à peu près complète. Après filtration, la base tertiaire, déplacée par addition d'ammoniaque, a été enlevée au

(1) L'auteur préconise indifféremment l'emploi du zinc seul ou amalgamé.

moyen d'éther. Les cristaux incolores qui ont pris naissance par concentration du solvant ont dû être conservés à l'abri de l'air et de la lumière pour éviter une oxydation rapide qui les aurait de nouveau transformés en berbérine.

Un procédé analogue a été appliqué à une substance alcaloïdique brute provenant du **Bakis**. On a obtenu des cristaux, à peine jaunâtres, fondant à 142°.

CONCLUSION

Après les observations qualitatives, l'analyse élémentaire, plus précise que les autres dosages, suffit à prouver, de façon à peu près indiscutable, l'identité de l'alcaloïde jaune du **Bakis** avec la palmatine du Colombo.

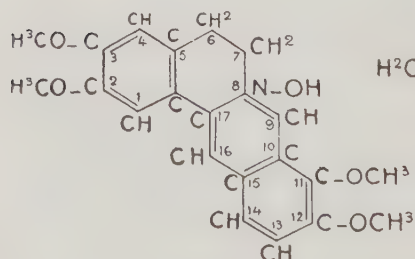
CONSTITUTION DE LA PALMATINE

Après avoir isolé la palmatine de la racine de Colombo en 1907, FEIST [38] montra avec SANDSTEDE qu'elle contient deux noyaux isoquinoléiques juxtaposés.

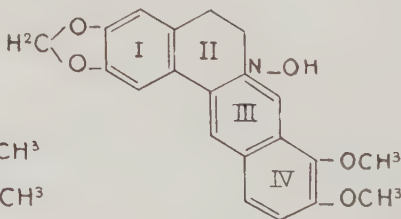
SPÆTH et LANG ont ensuite établi sa constitution en la préparant synthétiquement à partir de la berbérine.

Elle est, en effet, très voisine de cette dernière, dont elle diffère seulement par la présence de deux méthoxyles au lieu d'un groupement dioxyméthylène sur les atomes de carbone 2 et 3.

Elle offre également des relations très étroites avec les deux alcaloïdes phénoliques qui l'accompagnent dans la

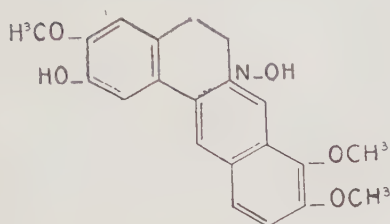


Palmatine
 $C^{21}H^{22}NO^1.OH$

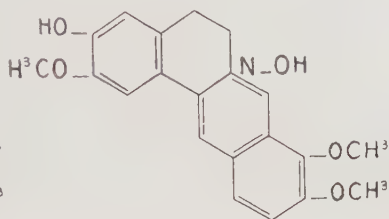


Berbérine
 $C^{20}H^{18}NO^1.OH$

racine de Colombo : la columbamine et la jatrorrhizine. Ces deux bases présentent, au lieu d'un groupement méthoxyle, une fonction phénol respectivement en 2 et en 3.

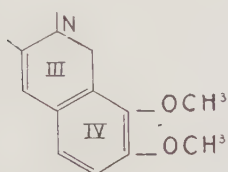


Columbamine
 $C^{20}H^{20}NO^1.OH$

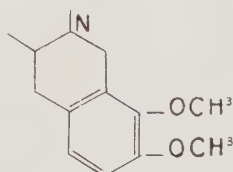


Jatrorrhizine
 $C^{20}H^{20}NO^1.OH$

La réduction par l'hydrogène naissant transforme la palmatine en dihydropalmatine ou désoxypalmatine encore



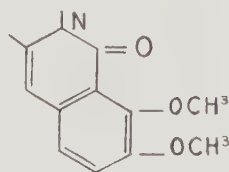
(a)



(b)

jaune (a) puis en une base tertiaire incolore, la tétrahydropalmatine ou dihydro-désoxypalmatine (b).

Chauffée avec un alcali concentré, la palmatine subit la réaction de CANIZZARO qui donne de la dihydropalmatine et de l'oxypalmatine ou palmatinone (c).



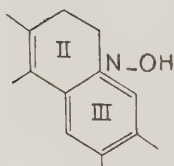
(c)

Par analogie avec la berbérine, on peut admettre que le chromophore n'est pas seulement constitué par la double liaison en 16-17, puisque l'oxypalmatine, qui la contient, est incolore. Il semble plus logique d'attribuer la coloration jaune de l'alcaloïde au cycle pyridinique entier qu'on retrouve dans les sels (FALTIS [37]).

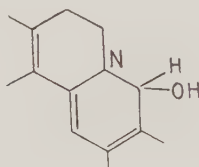
On sait, à l'heure actuelle, que la palmatine, comme la berbérine, existe théoriquement sous trois formes :

1° *La forme base quaternaire*, ou ammonium, qui prend naissance lorsqu'on ajoute à une solution de sulfate de palmatine une quantité de baryte juste suffisante pour déplacer la base. C'est l'hydrate de palmatinium.

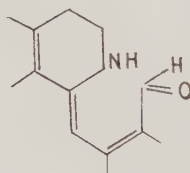
2° *La forme carbinol*, ou pseudo-ammonium, qui provient d'une isomérisation de la précédente sous l'influence d'un excès de baryte. Elle est soluble dans l'éther d'où on l'obtient en cristaux fondant à 136°. C'est l'homologue de la substance isolée par GADAMER sous le nom de berbé-



Forme ammonium.



Forme carbinol.



Forme aldéhyde.

rinal. On l'appelle palmatinal. Elle serait identique à la ψ - forme de la méthyl - columbamine préparée par FEIST.

3° *Une forme aldéhydique* encore inconnue dont la formule est analogue à celle qu'on attribuait primitivement au berbérinal de GADAMER.

En remplaçant le groupement OH de la base quaternaire par des radicaux acides, on obtient les formules des sels de palmatine. Ce sont donc en réalité des sels de palmatinium, et il est normal de les désigner ainsi.

On a cherché à établir, pour les alcaloïdes du groupe de la berbérine, une terminologie précise qui permette d'éviter les confusions.

Le nom de protoberbérine ayant été attribué par PERKINS à la forme ammonium de la berbérine, AWE [4] proposa, en 1932, d'adopter comme substance fondamentale la tétrahydroprotoberbérine qu'il appela berbène. La tétrahydropalmatine serait alors une tétraméthoxyberbène et la palmatine un tétraméthoxy-déhydro-hydrate de berbénium.

Alcaloïdes du groupe de la berbérine

	BERBÉRINE	PALMATINE	COLUMBAMINE	JATRRORRHIZINE
Base	$C^{20}H^{19}NO^5$	$C^{21}H^{23}NO^5$	$C^{20}H^{21}NO^5$	$C^{20}H^{21}NO^5$
Point de fusion...	165-175°			
OCH ³ p. 100 ..	»	33, 6	26, 1	26, 1
			Un OH phénolique (d'où solubilité dans les lessives alcalines)	
Chlorhydrate.	$C^{20}H^{18}NO^4, Cl + 4 OH^2$ P. F. = ?	$C^{21}H^{22}NO^4, Cl + 3 OH^2$ P. F. = 205°	$C^{20}H^{20}NO^3, Cl$ P. F. = 184-194°	$C^{20}H^{20}NO^3, Cl$ P. F. = 206°
Iodhydrate.	$C^{20}H^{18}NO^4, I$ P. F. = ?	$C^{21}H^{22}NO^4, I + 2 OH^2$ P. F. = 240°	$C^{20}H^{20}NO^3, I$ P. F. = 223-224°	$C^{20}H^{20}NO^3, I + OH^2$ P. F. = 208-210°
Sulfate... ..	$(C^{20}H^{18}NO^4)^2, SO^4 + 3 OH^2$ P. F. = ?	$(C^{21}H^{22}NO^4)^2, SO^4 + 5 OH^2$ P. F. = 250°	$C^{20}H^{20}NO^3, SO^4 H$ P. F. = 220-222°	
Nitrate... ..	$C^{20}H^{18}NO^4, NO^3$ P. F. = ?	$C^{21}H^{22}NO^4, NO^3 + 2 OH^2$ P. F. = 239°	$C^{20}H^{20}NO^3, NO^3$ P. F. = 232°	$C^{20}H^{20}NO^3, NO^3$ P. F. = 225°
Combinaison acétonique ...	$C^{20}H^{18}NO^4, CH^2COCH^3$ P. F. = ?	$C^{21}H^{22}NO^4, CH^2COCH^3$ P. F. = 143°		
Combinaison chloroformique	$C^{20}H^{18}NO^4, CCl^3$ P. F. = 179°	$C^{21}H^{22}NO^4, CCl^3$ P. F. = 189°		
Dérivé tétra- hydrogéné ...	$C^{20}H^{21}NO^4$ P. F. = 173-174°	$C^{21}H^{25}NO^4$ P. F. = 144-146°	$C^{20}H^{20}NO^3$ P. F. = 144° (FEIST) 220-222° (SPÄTH et POLGAR)	$C^{20}H^{23}NO^3$ P. F. = 206-215°

TABLEAU COMPARATIF
(Les points de fusion concernant les alcaloïdes du Colombo sont empruntés aux publications de K. FEIST)

RECHERCHE D'AUTRES ALCALOÏDES

Pélosine.

On a vu (p. 79) que la pélosine avait été signalée par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN dans la racine du *Tinospora Bakis* Miers.

Cet alcaloïde, isolé par WIGGERS de la racine du *Cissampelos Pareira* L. (faux « Pareira brava ») [145], a donné lieu, par la suite, avec les autres bases qui l'accompagnent dans plusieurs plantes, à de nombreux travaux particulièrement complexes dont les plus importants sont dus à SCHOLTZ et à FALTIS.

On sait actuellement que la pélosine (chondodendrine de FALTIS) est identique à la bébeerine de MACLAGAN, qu'elle peut se présenter sous des formes variées : deux isomères optiques de pouvoir rotatoire

$\alpha_D = \pm 297\text{--}298^\circ$ (amorphe P.F. = 180° ; cristall. P.F. = 214°)

et un racémique fondant à 300° .

C'est une base tertiaire à noyau isoquinoléique, $C^{18}H^{21}NO^3$. Elle renferme dans sa molécule une fonction phénol, un groupement OCH^3 et un groupement NCH^3 . Elle donne des sels incolores bien cristallisés.

De toute évidence, l'iodhydrate jaune préparé à partir du *Bakis* ne pouvait être, dès son obtention, considéré *a priori* comme un sel de pélosine : sa couleur s'y opposait.

Pourtant, bien que le mode d'extraction des substances alcaloïdiques ait dû nous conduire à l'isolement de la pélosine, si elle existe dans la drogue, une vérification complémentaire paraissait indispensable : il était intéressant de contrôler sur de la pélosine authentique les caractères d'identité reconnus par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN.

A cet effet, nous avons essayé d'extraire des racines du *Chondodendron tomentosum* Rz et Pav. (vrai « Pareira brava »), qui renferment aussi de la pélosine, une petite quantité de cet alcaloïde.

Pour employer un procédé déjà connu à l'époque des travaux sur le *Bakis*, nous avons eu recours à la méthode originale de WIGGERS : épuisement de la racine, à chaud, par

Ces réactions sont tout à fait comparables à celles qu'avaient observées les deux auteurs à propos de leur « pélosine » (p. 79).

Or, c'est sur un échantillon plus ancien que notre matériel principal et d'origine différente que nous avons fait cette remarque. Par la suite, il nous a été impossible de retrouver la même substance en quantité suffisante pour une étude méthodique.

Sangoline.

Ayant essayé, à de nombreuses reprises, une extraction de cet alcaloïde par la technique exacte de HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN, nous n'avons pu, en aucun cas, l'isoler de façon tangible, même dans des échantillons de sources différentes.

Le sulfure de carbone, qui semble, d'après les auteurs, réaliser une séparation presque rigoureuse entre la « sangoline » et la « pélosine », ne dissolvait, en effet, aucune fraction appréciable du résidu alcaloïdique.

Nous verrons plus tard que cette méthode s'est également montrée infructueuse dans le cas du **Sangol** et que l'obtention de la substance a été absolument fortuite (1).

CONCLUSION

Des recherches précédentes on peut conclure ce qui suit :

Les deux alcaloïdes isolés du **Bakis** par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN ne semblent pas exister de façon constante dans la drogue.

La « sangoline » n'a pu être décelée.

Quant à la « pélosine », nous avons cru la rencontrer une seule fois, sans pouvoir admettre, *a priori*, son identité avec l'alcaloïde du même nom dont les caractères sont bien définis.

(1) Nous n'avons retrouvé, sur le *Cissampelos Pareira* L. et la présence de « sangoline » dans cette drogue, aucune trace d'un travail original de HECKEL dont l'article concernant le **Bakis** et le **Sangol** laissait entrevoir l'existence.

Peut-être ces deux alcaloïdes sont-ils assez oxydables pour que les conditions expérimentales suffisent à les altérer. Peut-être leurs proportions varient-elles suivant l'âge et la provenance des individus, l'époque de la récolte, la conservation des drogues.

De toutes façons, c'est la palmatine qui paraît être, de beaucoup, le plus abondant des alcaloïdes. Fait curieux, elle ne semble pas avoir été remarquée par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN.

DOSAGE DES ALCALOÏDES TOTAUX

A notre connaissance, aucune méthode rigoureuse n'a été utilisée jusqu'ici pour doser les alcaloïdes de la racine de Colombo.

D'autre part, les procédés de dosage employés pour la berbérine sont très souvent basés sur l'insolubilité de ses sels d'acides forts, caractère exceptionnel à peu près inexistant chez les autres alcaloïdes du même groupe.

Nous avons donc essayé de doser comme suit les alcaloïdes totaux de la racine de **Bakis**, qui paraissent, en grande partie, constitués par de la palmatine, tout au moins dans la drogue sèche.

1° PAR PESÉE DIRECTE :

L'extraction des alcaloïdes par un solvant organique en milieu alcalin est le premier procédé à appliquer dans tous les cas.

Ayant fait varier systématiquement la nature de la base (ammoniaque, soude, chaux, carbonate de sodium) et sa concentration, nous avons trouvé satisfaisant l'emploi d'ammoniaque pure.

Les solvants étaient en quelque sorte imposés par l'étude antérieure des solubilités. Après avoir essayé le mélange éther-chloroforme en proportions variables, on a, ce qui était normal, obtenu de meilleurs résultats avec le chloroforme seul et surtout avec l'alcool à 95°.

Chaque opération portait sur 50 g. de liane sèche pulvérisée qu'on laissait en contact prolongé, en agitant fréquemment, avec le solvant renouvelé plusieurs fois.

La solution jaune (ou l'extrait sec dans le cas de l'alcool) était ensuite purifiée par agitation avec de l'acide chlorhydrique à 5 p. 100 et épuisement chloroformique de la liqueur aqueuse alcalinisée par l'ammoniaque.

La distillation du chloroforme abandonnait un résidu brun foncé qu'on desséchait à 100° jusqu'à poids constant.

Les alcaloïdes totaux de la racine de Colombo ont été dosés de la même façon. Le chiffre trouvé étant bien inférieur à celui qu'on admet généralement, on pouvait conclure à la médiocrité de la méthode pour les alcaloïdes envisagés. Ce résultat s'explique facilement par leur solubilité dans l'eau et les pertes notables qu'elle peut entraîner au cours des manipulations.

De ce fait, les pourcentages obtenus pour la racine de **Bakis**, 0,45 à 0,60 p. 100, sont certainement trop faibles.

Il va sans dire qu'un dosage volumétrique complémentaire sur le résidu alcaloïdique est absolument impossible : la couleur brune de la solution hydroalcoolique sur laquelle on opère empêche toute appréciation du virage des indicateurs.

Il fallait donc recourir à des procédés beaucoup moins précis, où n'intervenait pas le coefficient de partage entre solvants aqueux et organiques.

Nous n'avons aucune illusion sur la valeur individuelle de ces dosages qui ne comportent pas de purification et dans lesquels les impuretés peuvent indistinctement précipiter elles-mêmes ou gêner la précipitation des alcaloïdes. La comparaison des résultats est seule significative.

2° PAR L'IODURE DE POTASSIUM :

C'est la seule méthode, croyons-nous, qui ait permis, en même temps que leur extraction, une évaluation approximative des alcaloïdes du Colombo : **FEIST** et **DSCHU** [40] ont obtenu, à partir de 3 kg. de racines, 130 g. d'iodhydrates correspondant à environ 3 p. 100 d'alcaloïdes.

Suivant une technique analogue, quelques grammes d'extrait alcoolique de **Bakis** ont été épuisés par de l'eau bouillante. Dans le filtrat, clarifié par agitation avec un peu de talc, on a versé, sans excès, une solution concentrée

(à 50 p. 100) d'iodure de potassium. Il s'est fait un précipité jaune d'iodhydrate qu'on a lavé rapidement avec de l'eau, séché à 100° et pesé.

La teneur alcaloïdique, calculée en palmatine, était de 0,58 p. 100, chiffre probablement un peu faible par suite de la légère solubilité de l'iodhydrate dans l'eau.

3° PAR L'ACIDE SILICOTUNGSTIQUE :

Quelques grammes d'extrait alcoolique ont été épuisés par de l'acide chlorhydrique (solution normale) dans un appareil à déplacement. Par addition au filtrat, à froid, d'un peu de réactif silicotungstique de BERTRAND, il s'est fait une abondante précipitation. Après repos de 24 heures, le précipité a été décanté, lavé avec de l'acide chlorhydrique normal, séché à 100°, calciné et pesé (1).

On a déterminé dans des conditions identiques le rapport entre le poids de la base et celui du résidu d'anhydrides silicique et tungstique. Les nombreux dosages indispensables nécessitaient une quantité relativement grande de palmatine que nous ne possédions pas. Nous avons donc opéré sur de la berbérine à l'état de sulfate. Si l'on admet que des alcaloïdes aussi voisins se comportent de la même façon à l'égard des réactifs précipitants, l'erreur commise est à peu près négligeable.

Toutefois, le coefficient 0,476 résultant de nos expériences est intermédiaire entre ceux qu'on peut calculer en appliquant à la berbérine les formules respectives d'ECALLE et de BERTRAND (0,434 et 0,496). Plus voisin du second, il exprime sans doute, par son infériorité, que le silicotungstate de berbérine est légèrement soluble dans l'eau.

L'adoption du coefficient théorique, 0,496, nous a conduite, pour les calcaloïdes du *Bakis*, au chiffre moyen de 0,78 p. 100.

4° PAR L'ACIDE PICROLONIQUE :

Ce réactif a été préconisé en 1914 par RICHTER [120] pour le dosage de la berbérine en solution éthérée. Nous pensions

(1) Nous avons suivi en partie le mode opératoire préconisé par M. MASCRÉ pour le dosage des alcaloïdes de la lobélie [95].

employer la même technique en remplaçant l'éther par le chloroforme, plus favorable à la dissolution des alcaloïdes ; mais le picrolonate de palmatine s'étant montré, comme celui de berbérine, très soluble dans ce solvant, nous avons dû, pour le précipiter, opérer en milieu aqueux.

Une liqueur alcaloïdique acide, préparée comme ci-dessus, a été neutralisée par la potasse et acidifiée par de l'acide acétique. L'addition d'une solution aqueuse saturée d'acide picrolonique a produit un précipité beige qu'on a lavé avec de l'eau, séché à 100° et pesé.

Mais la couleur indécise du picrolonate et son brunissement sous l'influence de la chaleur prouvent la nécessité d'une purification transitoire des alcaloïdes. Nous avons néanmoins noté le résultat, 0,54 p. 100, calculé avec le coefficient 0,561 établi par RICHTER pour la berbérine.

Les chiffres obtenus dans ces différents dosages varient entre 0,45 et 0,75 p. 100. Malgré l'imprécision qui résulte du mode opératoire, nous pouvons affirmer que *la teneur du Bakis en principes alcaloïdiques n'atteint pas 1 p. 100 de la drogue sèche*. Elle est probablement voisine de 0,60 p. 100.

LOCALISATION DES ALCALOÏDES

ALCALOÏDES TOTAUX

Il est impossible de localiser les alcaloïdes par le réactif de BOUCHARDAT en raison de la présence simultanée, dans la racine de **Bakis**, d'une grande quantité d'amidon qui bleuit immédiatement au contact de la solution iodée.

L'emploi des vapeurs d'iode, dans les conditions indiquées par GORIS [55], pouvait remédier à cet inconvénient : il ne s'est pas montré plus satisfaisant.

De nombreuses cellules, normalement colorées en brun, compliquent en effet la recherche d'un précipité de même teinte.

Le tannin donne aussi des combinaisons qui se distinguent difficilement.

PALMATINE

En observant à l'œil nu plusieurs échantillons de racines à divers états de dessiccation, on remarque que certains — les plus frais — offrent une coloration jaune d'or dans la zone externe du parenchyme cortical. C'est là une première indication, la couleur propre de l'alcaloïde suffisant à révéler grossièrement sa localisation la plus importante.

Nous avons essayé d'en préciser la répartition au moyen d'une solution d'iodure de potassium au vingtième, suivant la méthode utilisée par TUNMANN [135] pour la jatrorrhizine et la columbamine. Là encore, aucun précipité caractéristique n'a pu être décelé.

Nous avons alors appliqué à l'examen microchimique la réaction de KLUNGE.

Les coupes, traitées par quelques gouttes d'eau de chlore, donnent, dans certaines régions, une coloration rouge plus accentuée en milieu chlorhydrique (1).

Une modification heureuse de cette méthode a été adaptée par TRUHAUT à la localisation de la berbérine [134]. Elle consiste à monter les coupes dans une solution saturée de chlorate de potassium pour insolubiliser l'alcaloïde et à ajouter une ou deux gouttes d'acide chlorhydrique au demi en suivant au microscope l'apparition de la teinte rouge due à l'action du chlore naissant. Malheureusement, la diffusion est rapide (2).

Cette technique permet cependant de contrôler l'abondance de la palmatine dans la région la plus externe du parenchyme cortical et de déceler sa présence dans les rayons médullaires, peut-être aussi dans le liber mais toutefois en quantité plus faible.

Notons cependant que plusieurs spécimens de racine fraîche nous ont donné une réaction négative dans ces deux dernières régions et que la localisation s'est montrée plus facile sur les échantillons secs grâce à la concentration du suc cellulaire qui ralentit la diffusion.

(1) C'est ce qui se produit dans le traitement des coupes par une solution d'hypochlorite en vue de la double coloration.

(2) Elle peut être retardée si l'on effectue la réaction en milieu glycérociné.

CONCLUSION

La présence de *colombine* et de *palmatine* permet de rapprocher le **Bakis** du Colombo et justifie, dans une certaine mesure, son emploi comme succédané de cette dernière drogue.

LIPIDES

Ils sont peu abondants : par épuisement de la drogue à chaud, au SOXHLET, avec de l'éther de pétrole (fraction passant avant 60°), nous n'avons jamais eu de rendement supérieur à 0,60 p. 100.

On obtient de cette façon une substance huileuse jaune brun qui s'épaissit peu à peu. Elle est souvent accompagnée d'une petite quantité de cristaux incolores de colombine qu'on élimine facilement en les dissolvant dans l'alcool fort ; on peut aussi les insolubiliser au moyen d'éther de pétrole qui, à froid, dissout seulement la partie lipidique.

Celle-ci se solidifie bientôt partiellement en prenant un aspect hétérogène. Sur des échantillons moyens prélevés après fusion, nous avons déterminé quelques indices :

Indice de saponification 95

Indice d'iode (par la méthode de HANUS). 85 à 90

La faible valeur du premier indice pouvait faire prévoir un insaponifiable abondant ou la présence de glycérides à haut poids moléculaire.

Nous avons extrait au moyen d'éther la fraction lipidique non touchée par la saponification. Le produit jaune brun obtenu représente environ 34 p. 100 de la substance mise en œuvre. Repris à chaud par de l'alcool à 95°, il abandonne dans ce solvant de petits cristaux tabulaires, d'un blanc jaunâtre, qui donnent la réaction de LIEBERMANN caractéristique des stérols.

Rapporté exclusivement à la matière saponifiable, l'indice de saponification devient égal à 144.

Par acidification de la liqueur aqueuse privée d'insaponifiable, les acides gras précipitent sous forme de flocons solubles dans l'éther. Leur poids atteint 63 p. 100 de la substance initiale.

SUBSTANCES MINÉRALES

Le poids des cendres atteint 4,6 p. 100 de la drogue sèche.

Elles sont presque blanches. Leur alcalinité, exprimée en carbonate de potassium, est d'environ 65 p. 100.

Nous y avons décelé, par les méthodes classiques, des carbonates, des sulfates, des chlorures, du phosphore, et des métaux : potassium, sodium, calcium, magnésium.

b) Cocculus Leacba DC.

Nous avons effectué, sur des racines de **Sangol** originaires du Sénégal, des recherches absolument analogues aux précédentes.

Nous ne répéterons pas le détail des opérations qui ont permis d'extraire et de caractériser certains principes déjà rencontrés dans le **Bakis**.

PRINCIPES AMERS NON ALCALOÏDIQUES

COLOMBINE

La drogue, dégraissée à chaud par l'éther de pétrole, fournit des extraits éthéré et benzénique dont le poids représente 1,6 p. 100 de la plante sèche.

On peut en isoler, par dissolution dans l'acétone, 1 p. 100 environ d'une substance cristallisée facilement identifiable à la colombine.

ALCALOÏDES

ESSAIS PRÉLIMINAIRES

Si la recherche positive des alcaloïdes n'a donné lieu à aucune difficulté, la présence de la berbérine, contestable dès la première épreuve, n'a pu être infirmée, comme pour le **Bakis**, qu'après extraction de la substance alcaloïdique.

EXTRACTION ET IDENTIFICATION D'UN ALCALOÏDE

Nous avons obtenu, à partir d'un extrait alcoolique de **Sangol**, un iodhydrate jaune, parfaitement cristallisé, qui présente tous les caractères du sel de *palmatine*.

EXTRACTION D'UN SECOND ALCALOÏDE

La méthode classique employée par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN (extraction des alcaloïdes par le chloroforme en milieu ammoniacal), suivie de l'action dissolvante du sulfure de carbone, sélective d'après les auteurs, ne nous a pas

permis, ici encore, d'obtenir la « sangoline », ni même de déceler sa présence.

Nous l'avons isolée, en revanche, de façon assez imprévue, à partir d'un extrait alcoolique de drogue où des cristallisations répétées avaient à peu près éliminé la colombine.

Pour insolubiliser le reste de cette substance, nous avons ajouté à la liqueur brune une grande quantité d'éther et séparé le précipité beige qui s'était formé. L'éther ayant été distillé, il se fit, au bout de quelques jours, dans la solution alcoolique, de minuscules rosettes de cristaux aciculaires blanc jaunâtre.

Caractères.

Purifiée par plusieurs recristallisations dans l'alcool fort, la substance se présente toujours en petites aiguilles blanches, soyeuses, généralement groupées, qui possèdent une amertume appréciable.

Elle contient de l'azote et, en solution acide, précipite abondamment avec les réactifs de DRAGENDORFF, BOUCHARDAT, MAYER, BERTRAND. C'est donc un alcaloïde.

La recherche du chlore s'est montrée positive. Pourtant, comparée à des essais témoins effectués sur des chlorhydrates, la réaction paraît beaucoup moins intense et ne permet pas d'assimiler la substance à un sel de cette nature. L'halogène provient vraisemblablement d'une trace de chlorure adsorbée au cours de la cristallisation (1).

L'alcaloïde fond à 200°.

Il se dissout assez peu dans l'alcool à 95° et le chloroforme, encore moins dans le benzène et l'éther. Il est de même très difficilement soluble dans les acides minéraux dilués et insoluble dans l'eau.

En solution à 1 p. 1000 (limite de sa solubilité) dans l'alcool à 95°, il se montre fortement dextrogyre :

$$[\alpha_D]^{20} = +216^\circ \quad (+228^\circ \text{ pour le corps anhydre}).$$

(1) Le mode d'extraction employé devait, selon toute vraisemblance, aboutir à l'obtention d'un sel d'alcaloïde. Il faut pourtant admettre que l'alcaloïde peut exister à l'état libre dans la plante, comme toutes nos observations semblent le prouver. Une première publication de HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN [62] sur le *Sangol* exposait d'ailleurs l'isolement de la « chatinine » (sangoline) sous cette forme par un procédé analogue qui ne comportait aucun déplacement apparent de la base.

L'acide sulfurique concentré le colore à peine.

Le réactif sulfomolybdique de FRÖHDE lui communique une coloration mauve rosé très pure rappelant celle de la morphine dans les mêmes conditions.

Comme cette dernière, il possède des propriétés réductrices très marquées qui s'exercent, en présence d'acide sulfurique, sur l'acide iodique (libération d'iode) et le permanganate de potassium (décoloration), également sur le nitrate d'argent (noircissement), le ferricyanure de potassium (réduction en ferrocyanure décelé par la formation de bleu de Prusse) et, à chaud, sur le chlorure ferrique (coloration verte du sel ferreux).

Il semble que nous ayons affaire à un alcaloïde phénolique.

En tout cas, les caractères précédents concordent, en grande partie, avec ceux de la sangoline isolée en 1891 par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN.

Dès lors, nous pouvions penser que ce mode de préparation se prêtait, malgré sa nature empirique, à l'isolement d'une plus grande quantité d'alcaloïde. Malheureusement, nos espoirs furent déçus : l'expérience, renouvelée à de nombreuses reprises, se montra toujours infructueuse.

Ne possédant pas assez de substance pour en obtenir quelques dérivés intéressants, nous avons alors essayé de l'identifier, par des recherches complémentaires, à un alcaloïde déjà rencontré dans d'autres plantes.

ESSAI D'IDENTIFICATION

a) ANALYSE ÉLÉMENTAIRE

Effectuée sur la substance reconnue suffisamment stable, elle a donné les résultats suivants :

Poids de substance = 3 mg. 885.

$\text{CO}_2 = 9 \text{ mg. } 960$ $\text{OH}^2 = 2 \text{ mg. } 655$

Poids de substance = 5 mg. 110.

N, à 26° , sous 716 mm. = 0 cm³ 1990

C p. 100 = 69,92

H p. 100 = 7,59

N p. 100 = 4,18

L'alcaloïde, desséché dans le vide sulfurique, subit une perte de poids constante qui permet d'évaluer sa teneur en eau à 5 p. 100 et d'établir ainsi la composition centésimale du corps anhydre :

C p. 100 =	73,60
H p. 100 =	7,41
N p. 100 =	4,40

b) DOSAGE DU GROUPEMENT MÉTHOXYLE

Il a été réalisé dans les mêmes conditions que pour l'iodhydrate de palmatine (p. 100). Les chiffres obtenus sont les suivants :

OCH ³ p. 100 =	14,8	11,6	13,4
---------------------------	------	------	------

soit, pour la substance anhydre :

OCH ³ p. 100 =	15,6	12,2	14,1
---------------------------	------	------	------

c) SPECTRE D'ABSORPTION DANS L'ULTRA-VIOLET

C'est à partir d'une solution à 1 p. 1000, dans l'alcool à 95°, que nous avons obtenu et interprété le spectrogramme de l'alcaloïde, dans les conditions déjà mentionnées (p. 102).

L'absorption commence à 2.980 Å. Elle présente un minimum à 2.625 et un maximum à 2.850. Elle est totale vers 2.230 Å (fig. 32).

En possession de ces renseignements, nous avons cherché dans la littérature s'il existait un alcaloïde pouvant être comparé, sinon identifié au nôtre.

Or, on connaît une série de bases très voisines dont plusieurs caractères sont tout à fait analogues à ceux que nous venons d'indiquer, en premier lieu l'oxycanthine, isolée depuis longtemps de certains *Berberis* (1).

L'oxycanthine, base tertiaire, cristallise en aiguilles incolores souvent groupées fondant à des températures qui varient de 202 à 217° suivant les auteurs.

(1) On trouve une bibliographie importante concernant cet alcaloïde dans un récent article de KONO et TOMITA [81].

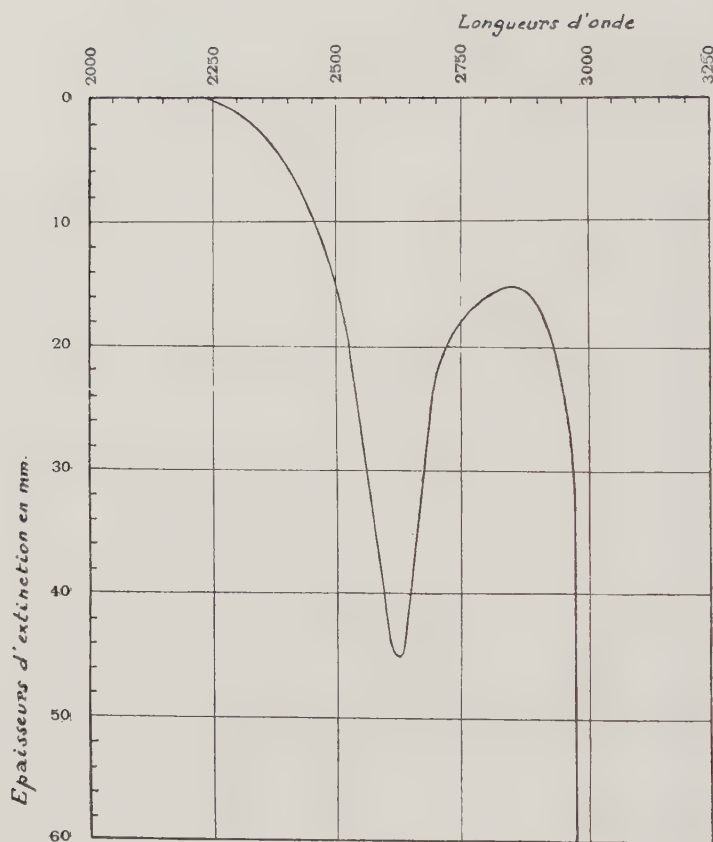


FIG. 32.

Elle est fortement dextrogyre :

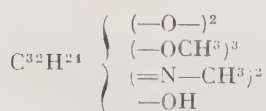
$[\alpha_D]^{20} = + 174^{\circ},08$ en solution alcoolique (POMMERHNE [114], 1895).

$[\alpha_D]^5 = + 258^{\circ},8$ en solution chloroformique

(KONDO et TOMITA [79], 1930).

Ses propriétés réductrices lui valent des réactions colorées (KONDO et TOMITA) absolument analogues à celles de la sangoline. Comme cette dernière, elle donne une teinte violette avec le réactif sulfomolybdique.

De formule $C^{37}H^{40}N^2O^6$ (SPÆTH), elle contient plusieurs groupements caractéristiques qu'on peut schématiser ainsi :



On discute encore actuellement sur la position exacte de l'oxyhydre phénolique.

La composition centésimale de l'oxycanthine est extrêmement voisine de celle que nous avons trouvée et sa teneur en méthoxyle très comparable aussi :

	C p. 100	H p. 100	N p. 100	OCH ³ p. 100
Trouvé	73,60	7,41	4,40	15,6 12,2 14,1
Calcule pour oxycanthine $\text{C}^{37}\text{H}^{40}\text{N}^2\text{O}^6$ (3 OCH ³)	73,02	6,57	4,60	15,2

Son spectre d'absorption dans l'ultra-violet a été étudié par KONDO et TOMITA sur une solution alcoolique à 1 p. 10.000 (1).

Il a exactement la même allure que celui de l'alcaloïde isolé du Sangol et présente deux points intéressants de valeurs tout à fait analogues aux précédentes : un minimum à la longueur d'onde 2.630 Å et un maximum à 2.855.

Il existe un certain nombre de bases offrant avec l'oxycanthine une extrême ressemblance qui se manifeste dans les formules, les spectres d'absorption, les propriétés réductrices.

(1) Ces auteurs indiquent en abscisse les « fréquences oscillatoires ». Il est certain qu'ils admettent implicitement pour la vitesse des vibrations une valeur égale à l'unité, sinon les chiffres seraient beaucoup plus grands.

On trouve d'ailleurs, portée sur le même axe, dans les courbes d'absorption de divers alcaloïdes, l'indication $1/\lambda$. S'il en est ainsi, c'est à l'inverse des valeurs représentant les « fréquences » qu'il faut comparer les nôtres, exprimées en longueurs d'onde.

La berbamine, actuellement considérée comme un isomère de l'oxyacanthine, l'accompagne dans plusieurs *Berberis*. Etant donné sa cristallisation en tablettes et son point de fusion plus bas (156°), il ne semble pas qu'elle puisse être assimilée à la sangoline.

La cocclaurine du *Cocculus laurifolius* DC., étudiée en 1925 par H. et T. KONDO [78], possède un pouvoir rotatoire droit inférieur à 20° et une faible teneur en méthoxyle qui l'éloignent également de notre alcaloïde.

Enfin, cette dernière remarque s'impose aussi au sujet de la trilobamine, $C^{35}H^{36}N^2O^6$ ou $C^{36}H^{38}N^2O^6$, isolée six ans plus tard du *Cocculus trilobus* DC. par KONDO et TOMITA [80].

On a donc tout lieu de croire que la base désignée par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN sous le nom de sangoline n'est autre chose que l'oxyacanthine ou un alcaloïde extrêmement voisin.

ORECHOFF, étudiant, en 1933, une espèce du genre *Berberis* [107], a donné, pour les différents alcaloïdes qu'elle contient (berbérine, palmatine, colombamine, jatrorrhizine, oxyacanthine, berbamine) une méthode dichotomique de séparation déjà indiquée, trois ans plus tôt, par KONDO et TOMITA, avec quelques variantes.

Il nous a semblé intéressant de l'appliquer au Sangol dont la composition était analogue, bien que moins complexe en apparence. Pour cela, un extrait alcoolique de drogue, repris par de l'eau chaude, a été alcalinisé au moyen d'ammoniaque et agité avec de l'éther. Ce solvant, qui devait s'emparer des bases tertiaires, a été éliminé, mais le résidu, dissous à chaud dans l'acide chlorhydrique dilué, n'a donné lieu à aucune cristallisation, même à basse température. Nous n'avons d'ailleurs pas réussi à y déceler l'alcaloïde en question (1).

D'autres tentatives d'extraction par de l'acide acétique étendu destiné à solubiliser plus facilement l'oxyacanthine sont également demeurées sans résultat.

(1) Remarquons encore que cette même méthode appliquée au Bakis ne s'est pas montrée plus fructueuse que nos essais antérieurs.

DOSAGE DES ALCALOÏDES TOTAUX

Effectué par pesée directe dans les conditions optima d'extraction (voir p. 118), il a donné des chiffres variant de 0,50 à 0,70 p. 100.

Malgré les restrictions déjà formulées, *la teneur du Sangol en principes alcaloïdiques ne paraît pas dépasser 1 p. 100 de la drogue sèche*. Elle est toutefois plus élevée que celle du **Bakis**.

CONCLUSION

Comme le **Bakis**, le **Sangol** est en quelque sorte un succédané du Colombo, puisqu'il contient aussi de la *colombine* et de la *palmatine*. Il renferme en outre un second alcaloïde qui n'est autre que l'*oxyacanthine* ou une base très peu différente.

B. — TIGES

a) *Tinospora crispa* Miers

Les recherches qui suivent ont été faites sur des tiges sèches de *Tinospora crispa* Miers originaires des environs de Hanoï (1).

ALCALOIDES

a) Recherche des alcaloïdes.

Un extrait alcoolique de drogue épuisé par de l'acide sulfurique à 2 p. 100 donne une solution brune qui précipite par les réactifs généraux des alcaloïdes : réactifs de DRAGENDORFF, BOUCHARDAT, MAYER, BERTRAND, dont la sensibilité décroît, dans ce cas, du premier au dernier.

b) Extraction d'une substance alcaloïdique.

Par analogie avec la racine du *Tinospora Bakis* Miers, nous avons employé la méthode suivante : épuisement d'un extrait alcoolique de liane au moyen d'acide sulfurique à 2 p. 100 et agitation avec du chloroforme après alcalinisation par l'ammoniaque.

La distillation du chloroforme laisse un résidu brun très peu abondant : le rendement atteint à peine 0,1 p. 100.

Dissous dans l'acide sulfurique dilué, il présente les caractères généraux des alcaloïdes.

Il donne, faiblement d'ailleurs, la réaction de KLUNGE à l'eau de chlore. L'alcaloïde impur qu'il contient est très probablement identique à la palmatine du *Bakis*.

c) Dosage des alcaloïdes totaux.

Nous avons employé les mêmes méthodes que pour le *Bakis*.

(1) Ici encore, une partie de la matière première nous a été procurée grâce à l'obligeance de M. L. PH. VAN NIEROP.

1° PAR PESÉE DIRECTE :

Comme dans le cas du **Bakis**, le choix de la base et du solvant les plus favorables à l'extraction initiale des alcaloïdes a été déterminé par la comparaison de différents essais. Ici encore, c'est l'alcool ammoniacal qui a donné les meilleurs résultats (voir p. 118).

Les teneurs calculées sont cependant très faibles : elles ne dépassent pas 0,1 p. 100.

2° PAR L'ACIDE SILICOTUNGSTIQUE :

A partir d'une solution chlorhydrique d'extrait alcoolique, nous avons obtenu d'abondants précipités de silicotungstates.

Calculé avec le coefficient déjà employé, 0,496, le pourcentage en alcaloïdes, 0,85 p. 100, se trouvait être supérieur à celui de la racine de **Bakis**. Or, ceci est absolument en désaccord avec les autres observations, l'intensité des réactions alcaloïdiques s'étant toujours montrée beaucoup plus faible que pour l'espèce précédente. L'acide silicotungstique précipite vraisemblablement un grand nombre d'impuretés et l'erreur relative est considérable.

Une autre remarque vient appuyer cette hypothèse : contrairement à celles de **Bakis**, préparées dans des conditions identiques, les solutions extractives n'ont donné lieu à aucune précipitation par l'iodure de potassium et l'acide picrolonique, ce qui indique une faible concentration en alcaloïdes.

Les tiges du *Tinospora crispa* Miers contiennent donc peu d'alcaloïdes. Néanmoins, les restrictions faites au sujet du **Bakis** s'imposent plus que jamais, et l'on ne peut certifier la rigueur des chiffres obtenus. Il semble toutefois que la teneur en alcaloïdes soit voisine de 0,1 p. 100 de liane sèche.

PRINCIPES AMERS NON ALCALOÏDIQUES

Nous n'avons pu déceler de colombine dans les tiges du *Tinospora crispa* Miers. Il est probable qu'elle n'y existe pas, tout au moins en quantité appréciable.

Comme on l'a vu (p. 84), les conclusions les plus récentes font de la picrorétine, principe amer retiré des tiges de plusieurs *Tinospora*, en particulier du *Tinospora crispa* Miers, une substance de nature glucosidique. Il fallait vérifier cette assertion et isoler la picrorétine.

La matière première des recherches comportait deux extraits de tiges sèches ainsi obtenus : la drogue était épuisée à l'ébullition par de l'alcool à 90°, puis par de l'alcool à 80°, et les solutions, filtrées à chaud, privées d'alcool par distillation sous pression réduite à basse température.

Les deux extraits correspondaient respectivement, le premier à 26 g., le second à 15 g. de plante sèche par gramme. Ils contenaient la totalité du principe amer, puisque, après ce traitement, la drogue était devenue insipide.

RECHERCHE D'UN OSIDE

a) Hydrolyse fermentaire.

Il eût été rationnel d'appliquer ici de façon rigoureuse la méthode biochimique de BOURQUELOT. Malheureusement, l'impossibilité matérielle d'opérer sur la plante fraîche rendait inutile la stabilisation initiale.

L'hydrolyse fermentaire a donc été effectuée sur les deux extraits alcooliques.

Des quantités d'extraits représentant un même poids de plante ont été neutralisées avec du carbonate de calcium en présence d'alcool à 70° à l'ébullition. Après distillation du solvant, on a repris le résidu par de l'eau bouillante et procédé à un dégraissage des liqueurs troubles encore tièdes par agitation avec de l'éther. Les traces d'éther ont été chassées au bain-marie sous pression réduite.

250 cm³ de chaque solution représentaient 125 g. de tiges sèches.

Sur une portion des liquides extractifs déféquée par le sous-acétate de plomb, on a déterminé le pouvoir réducteur et la déviation polarimétrique.

A 200 cm³, on a ajouté 2 g. d'invertine de levure (1), un peu de toluène, et laissé à l'étuve à 35° en agitant fréquemment. Le reste des solutions, placé à la même température, constituait un essai témoin.

Au bout de plusieurs semaines, l'invertine n'avait produit qu'une faible hydrolyse (Tabl. I).

Elle fut alors détruite par chauffage des flacons 15 minutes au bain-marie bouillant et remplacée par de l'émulsine d'amandes dans la proportion de 0,50 p. 100.

Après un mois de contact, aucun dédoublement appréciable ne put être constaté.

La rhamnodiastase (0,10 p. 100) essayée à la suite de l'émulsine se montra de même sans action.

TABLEAU I (2)

	1 ^{er} EXTRAIT (alcool à 90°)	2 ^e EXTRAIT (alcool à 80°)
<i>Déviation :</i>		
Avant invertine.....	+ 10'	+ 40'
Après invertine.....	+ 6'	+ 20'
<i>Sucres réducteurs :</i>		
Avant invertine.....	234,2	428,6
Après invertine	278,6	636,4

Nous avons pensé que le résultat insignifiant obtenu avec l'invertine était peut-être dû à la présence d'une faible quantité de saccharose exigeant, pour être dédoublée, les conditions les plus favorables à l'action de la diastase.

Le seul facteur que nous pouvions faire varier était la réaction du milieu. Or, les liqueurs extractives préparées directement à partir des extraits alcooliques, sans neutralisation par le carbonate de calcium, possédaient une acidité remarquable, puisque leur pH était voisin de 4,5.

Un nouvel essai biochimique réalisé dans ces conditions a en effet produit une augmentation plus importante des

(1) Nous avons vérifié son activité vis-à-vis d'une solution de saccharose.

(2) Les sucres réducteurs sont exprimés en mg. de glucose et les chiffres ramenés à 200 cm³ de liqueur représentant 100 g. de tiges sèches.

sucres réducteurs et une variation plus accentuée de la déviation polarimétrique vers la gauche (Tabl. II), mais, malgré cette amélioration, le dédoublement a exigé, pour atteindre son maximum, un peu plus d'un mois et demi.

TABLEAU II

	1 ^{er} EXTRAIT (alcool à 90°)	2 ^e EXTRAIT (alcool à 80°)
<i>Déviation :</i>		
Avant invertine.	+ 22'	+ 40'
Après invertine.....	+ 10'	+ 10'
<i>Sucres réducteurs :</i>		
Avant invertine.....	184,2	362
Après invertine.....	299,8	694

Les indices de réduction enzymolytique, 672 et 629, 578 et 664, sont, dans les deux cas, en faveur du saccharose (1). Si l'on admet que l'invertine l'a complètement hydrolysé dans la seconde expérience (Tabl. II), la liane sèche en renferme au total 0 g. 42 p. 100.

Il eût été intéressant de poursuivre l'essai biochimique en faisant agir, à la suite des diastases précédentes, une poudre fermentaire de la drogue elle-même. Peut-être renferme-t-elle, en effet, l'agent spécifique qui permettrait le dédoublement de l'oside décelé. Mais, pour posséder une activité suffisante, une telle préparation doit être effectuée à partir de la plante fraîche, condition essentielle que nous n'avons pu réaliser.

b) **Hydrolyse acide consécutive.**

L'action diastasique étant terminée, les solutions provenant des deux essais biochimiques en milieux acide et neutre ont été additionnées de 5 p. 100 d'acide sulfurique et maintenues

(1) On admet difficilement que la question de pH soit seule en jeu : s'il en était ainsi, le dédoublement du saccharose aurait dû être total dans la première expérience et très rapide dans la seconde. Il existe probablement dans ce milieu complexe des substances nuisibles à l'action de la sucrase et dont l'addition de carbonate de calcium exalte encore la nocivité.

au bain-marie bouillant respectivement pendant trois heures (Tabl. III) et six heures (Tabl. IV). Après neutralisation par du carbonate de baryum, on a déterminé la quantité de sucres réducteurs et la déviation polarimétrique du filtrat préalablement déféqué.

TABLEAU III

	1 ^{re} EXTRAIT (alcool à 90°)	2 ^e EXTRAIT (alcool à 80°)
<i>Déviation :</i>		
Avant hydrolyse acide.....	+ 10'	+ 10'
Après hydrolyse acide	+ 40'	+ 40'
<i>Sucres réducteurs :</i>		
Avant hydrolyse acide.....	299,8	694
Après hydrolyse acide.....	595,4	833,6

TABLEAU IV

	2 ^e EXTRAIT (alcool à 90°)	1 ^{re} EXTRAIT (alcool à 80°)
<i>Déviation :</i>		
Avant hydrolyse acide.....	+ 6'	+ 20'
Après hydrolyse acide.....	+ 44'	+ 1° 10'
<i>Sucres réducteurs :</i>		
Avant hydrolyse acide.....	278,6	636,4
Après hydrolyse acide.....	746,6	1 375

L'augmentation du pouvoir réducteur et le retour de la déviation vers la droite paraissent caractériser un *oside lévo-gyre*. Mais, comme le prouvent les essais biochimiques, le dédoublement de cette substance n'est justiciable ni de l'émulsine, ni de la rhamnodiastase.

Dans l'expérience schématisée par le tableau IV, le saccharose, incomplètement hydrolysé par l'invertine en milieu neutre, continue à se dédoubler sous l'influence de l'acide sulfurique. Il est nécessaire d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

Si l'on déduit des chiffres trouvés, en se basant sur le tableau II, la quantité de sucres réducteurs provenant théoriquement du saccharose, on peut remarquer que, malgré cette restriction, l'hydrolyse acide, qui concerne vraisemblablement l'oside lévogyre, est plus avancée au bout de six heures qu'au bout de trois (1).

Les liqueurs sont encore très amères.

ESSAI D'EXTRACTION D'UN PRINCIPE AMER

a) Essais préliminaires.

Des épuisements fractionnés ont été effectués pour tenter de séparer le principe amer ou tout au moins de le concentrer dans un solvant.

Nous avons traité la drogue à chaud, dans un appareil de SOXHLET, par plusieurs solvants employés successivement.

L'éther de pétrole élimina des matières grasses et cireuses et des traces de chlorophylle, dont le poids représentait 2,25 p. 100 de la plante sèche.

L'éther fournit une solution verte dichroïque qui abandonna, après distillation du solvant, un magma d'apparence cristalline (3,60 p. 100). On le dissout à chaud dans de l'alcool à 95° ; il se déposa bientôt par refroidissement une matière blanche floconneuse formant, après dessiccation, de minces pellicules parcheminées absolument insipides. Les eaux mères alcooliques laissèrent à la distillation un résidu brun résineux extrêmement amer.

Le chloroforme enleva environ 4 p. 100 de principes, dont une partie de la substance amère.

Le reste de cette substance fut extrait par l'alcool à 95° qui laissa la drogue à peu près insipide.

Le principe amer se trouve donc fractionné dans ces divers solvants. Il est surtout abondant dans les deux derniers.

Des essais de cristallisation à la glacière après concentration des liqueurs sont demeurés infructueux.

(1) D'ailleurs, le changement de déviation polarimétrique vers la droite serait encore plus marqué sans le dédoublement simultané du reste de saccharose.

Il était préférable, avant de poursuivre les recherches, d'extraire une petite quantité de picrorétine par une méthode déjà employée à cet effet, pour en étudier quelques caractères.

b) **Adsorption par le noir animal.**

Ce procédé d'extraction avait l'avantage d'être sélectif. Malgré sa longueur et son faible rendement, il pouvait permettre d'isoler un peu de picrorétine assez pure.

A CHAUD

Nous avons suivi la technique utilisée par MARAÑON pour extraire le principe amer du *Tinospora Rumphii* Boerl. (voir p. 83).

225 g. de liane sèche, broyée le plus finement possible — opération que les fibres rigides et abondantes rendent particulièrement difficile — ont été épuisés à l'ébullition par 6 litres d'alcool à 95°, en renouvelant plusieurs fois le solvant. Après distillation sous pression réduite, l'extrait a été repris par 3 litres d'eau très chaude.

On a obtenu une solution colloïdale qu'une défécation par le sous-acétate de plomb a transformée en un liquide jaune d'or parfaitement limpide. Le plomb a été éliminé à l'état de carbonate, le filtrat, excessivement amer, additionné de 50 g. de noir animal purifié et porté à l'ébullition pendant une demi-heure. On a filtré : le liquide était légèrement coloré et ne possédait plus qu'une amertume à peine sensible.

Après un rapide lavage avec de l'eau bouillante (1), le noir a été séché à l'étuve sans dépasser 70°. On l'a ensuite traité à plusieurs reprises par de l'alcool à 95° à l'ébullition, jusqu'à ce que le filtrat ne présente plus d'amertume. La solution alcoolique, presque incolore, avait une odeur aromatique.

La distillation de l'alcool, sous pression réduite, abandonna un résidu jaune brun, visqueux, extrêmement amer,

(1) Nous avons constaté, dans des essais antérieurs, qu'un lavage prolongé éliminait une partie du principe amer.

pesant 0 g. 41. Humecté avec un peu de chloroforme, il se dessécha en prenant une consistance résineuse qui permit de le pulvériser ; mais il reprit ensuite peu à peu son caractère hygroscopique.

Le rendement est faible : 0,18 p. 100 de tiges sèches.

A FROID

Il pouvait se faire qu'on obtienne un meilleur résultat en réduisant au minimum l'action de la chaleur. C'est pourquoi nous avons essayé d'appliquer aux tiges du *Tinospora crispa* Miers la méthode préconisée par W. KARRER pour l'extraction de la convallatoxine [73].

250 g. de liane sèche ont été agités mécaniquement pendant 3 heures avec 2 litres d'eau distillée. Au bout de ce temps, on a renouvelé le solvant et procédé à une seconde agitation de même durée. Après une troisième opération, le marc a été essoré et les liqueurs aqueuses réunies. Elles étaient brunes et troubles. On les a déféquées par du sous-acétate de plomb et on a éliminé le plomb par du phosphate disodique qui présente l'avantage de ne pas alcaliniser sensiblement la solution.

Le filtrat, mis en contact avec 150 g. de noir animal, a été agité pendant plusieurs heures jusqu'à ce qu'il soit à peu près insipide.

Le noir, séparé par filtration et séché à l'étuve à 37°, a ensuite perdu toute son amertume par épuisement au SOXHLET avec du chloroforme. Après avoir séché la solution, on a distillé la majeure partie du solvant et terminé l'évaporation au bain-marie.

L'extrait chloroformique, qui formait d'abord une pellicule vernissée élastique, s'est bientôt solidifié, pour quelque temps, en une masse résineuse brun jaunâtre.

Ayant obtenu 0 g. 45 de cette substance, nous en déduisons un rendement de 0,18 p. 100, identique à celui de l'extraction précédente.

Pourtant, par l'une et l'autre méthodes, et malgré des épuisements aussi longs, la drogue mise en œuvre possède encore une amertume considérable extrêmement tenace.

La substance amère, ou picrorétine, ainsi extraite est dépourvue d'azote. Elle est très peu soluble dans l'éther, le benzène, peu soluble dans le chloroforme, plus soluble dans l'acétone, l'acétate d'éthyle.

Elle se dissout bien dans les alcools éthylique et méthylique et dans l'acide acétique.

Elle est lentement soluble dans les solutions alcalines (soude, carbonate de sodium), difficilement dans l'eau où elle produit une forte opalescence.

Elle donne la réaction de LIEBERMANN : si l'on agite une solution chloroformique de picrorétine avec de l'anhydride acétique et qu'on verse quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, on constate une coloration rouge fugace virant au bleu, puis au vert.

Certaines de ces observations coïncident exactement avec celles des différents auteurs (voir p. 84).

c) **Extraction par les solvants organiques.**

SOLVANTS NEUTRES :

Si les essais préliminaires avaient montré l'impossibilité de séparer directement la picrorétine par l'éther, le chloroforme ou l'alcool éthylique, on pouvait espérer un résultat plus satisfaisant en employant d'autres liquides organiques dont l'action dissolvante venait d'être constatée.

Dans ce but, des épuisements prolongés, à l'ébullition, furent effectués sur des extraits alcooliques de drogue avec le benzène, l'acétone, l'acétate d'éthyle, l'alcool méthylique.

Ici encore, il se formait seulement, par refroidissement des liqueurs concentrées fortement colorées en vert, un dépôt floconneux blanchâtre, souillé de substance amère, mais insipide par lui-même. Ce corps, déjà rencontré dans les premiers essais d'extraction, est probablement de nature lipidique.

Il n'est pas douteux que sa présence, jointe à celle de la chlorophylle, entrave considérablement la séparation de la picrorétine dans les solutions extractives concentrées. Malheureusement, les impuretés semblent avoir des solubilités très comparables à celles du principe amer.

ACIDE ACÉTIQUE :

Ce solvant ne dissout pas la substance lipidique.

L'épuisement par l'acide acétique d'un extrait alcoolique de liane trituré avec du sable fournit une solution brune contenant la totalité de la picrorétine. Elle renferme aussi une grande quantité de chlorophylle.

On peut précipiter le pigment par addition d'eau. La proportion optimum a été déterminée de façon systématique : pour des quantités de chaque extrait alcoolique (voir p. 134) correspondant à 125 g. de tiges sèches, 315 cm³ d'acide acétique pur ont été nécessaires et la précipitation de la chlorophylle s'est effectuée presque complètement par addition d'un demi-volume d'eau. Le filtrat était limpide et de couleur brune.

Si l'on ajoute une plus grande quantité d'eau, la picrorétine s'insolubilise sous forme colloïdale passant à travers les filtres. On peut donc la précipiter de cette manière après la purification précédente. Un volume d'eau paraît suffisant.

On agite alors avec du chloroforme, mais, ce dernier étant miscible à l'acide acétique, on a finalement une solution acéto-chloroformique de picrorétine d'où on ne peut séparer les solvants. Si l'on évapore à siccité, on risque d'autre part d'altérer la substance amère par chauffage en milieu acide. Il faut donc la précipiter.

Or, si dans ce but, on ajoute de l'eau à la solution, il se fait un précipité beige qui, séparé par filtration, brunit immédiatement et adhère au papier.

Il semble que la substance encore impure subisse, au contact de l'air, une sorte de résinification (1).

LA PICRORÉTINE

Quelle que soit la méthode employée, nous n'avons pu obtenir la picrorétine que sous forme d'une substance amère plus ou moins brune, résineuse et hygroscopique, offrant tous les caractères déjà signalés (p. 141).

(1) L'addition directe d'éther à la solution acétique, qui permet à la fois de solubiliser la chlorophylle et de précipiter la picrorétine en grande partie, produit exactement le même résultat.

Etions-nous en présence de l'oside lévogyre entrevu ?

Des hydrolyses acides ont été effectuées sur de la picrorétine provenant d'extractions différentes : la substance, en solution acétique, était additionnée d'acide sulfurique à 5 p. 100 et maintenue quelques heures au bain-marie bouillant. Nous n'avons constaté ni changement du pouvoir rotatoire, à peu près nul à l'origine, ni libération sensible de sucres réducteurs : *la picrorétine telle que nous l'avons obtenue n'est donc pas un hétéroside.*

Au point de vue physique, elle se comporte à peu près comme une *résine* (aspect, solubilité dans l'alcool et les solutions alcalines, émulsion dans l'eau).

Il est probable qu'elle constitue un produit d'altération (1). Peut-être l'oside lévogyre décelé représente-t-il la substance initiale ; en tout cas, il n'existe probablement qu'en faible quantité dans les tiges sèches, ce qui explique la difficulté de son extraction (2).

MARASÑON affirme, comme on l'a vu, la nature glucosidique du principe amer. Or, il l'a isolé de la plante fraîche, ce qui exclut toute comparaison précise avec nos résultats. En revanche, BOORSMA, dont les conditions expérimentales se rapprochent des nôtres, conteste l'apparition d'un pouvoir réducteur suffisamment net après hydrolyse de la picrorétine.

Il serait souhaitable que des recherches méthodiques puissent être faites sur les tiges fraîches ou, à défaut, stabilisées dès leur récolte avant toute expédition.

(1) La picrorétine est d'ailleurs d'autant plus colorée qu'elle provient d'une matière première plus ancienne.

(2) Notons que cet oside paraît être insoluble dans l'acide acétique, puisque les liqueurs extractives préparées avec ce solvant ne présentent aucune augmentation des sucres réducteurs après hydrolyse acide. Par contre, le résidu insoluble repris par de l'eau chaude semble manifester dans les mêmes conditions un faible accroissement de l'action réductrice primitive.

SUBSTANCES MINÉRALES

Sur un produit de minéralisation des tiges de liane-quinine par la méthode nitro-sulfoperochlorique, nous avons effectué deux sortes de dosages qui nous ont paru intéressants.

Dosage du calcium

En raison de la proportion notable d'oxalate de calcium contenue dans la drogue, il pouvait être utile de doser l'élément alcalino-terreux.

Nous avons employé à cet effet la technique indiquée par M^{lle} ROBERT pour le dosage dans les végétaux de petites quantités de calcium [121] : précipitation à l'état d'oxalate, libération de l'acide oxalique en excès et titrage volumétrique de cet acide par le permanganate de potassium.

La teneur en calcium s'élève à 1,1 p. 100 de la plante sèche, soit, en oxalate de calcium : 3,4.

Dosage du phosphore

Au cours de diverses manipulations (addition d'ammoniacque à des solutions aqueuses pour y déplacer les alcaloïdes), il se produit fréquemment une abondante précipitation de phosphate ammoniaco-magnésien sous forme de cristaux caractéristiques. Sans doute la teneur en phosphore n'est-elle pas négligeable.

Pour en juger, nous avons effectué le dosage de cet élément par la méthode de POSTERNAK : précipitation et pesée à l'état de phosphomolybdate de baryum [116].

100 g. de tiges sèches contiennent 0 g. 34 de phosphore, c'est-à-dire 0 g. 78 d'anhydride phosphorique.

b) *Tinospora tuberculata* Beumée

La matière première de cette étude était constituée par des tiges sèches de *Tinospora tuberculata* Beumée provenant des environs de Batavia.

Les recherches ont été effectuées parallèlement aux précédentes et dans des conditions identiques, pour faciliter la comparaison entre les deux espèces : *Tinospora tuberculata* Beumée et *Tinospora crispa* Miers.

Les résultats se sont montrés absolument analogues à ceux qui concernent cette dernière espèce.

En effet, le principe alcaloïdique des tiges est vraisemblablement, ici encore, de la palmatine. Sa teneur n'excède pas 0,1 p. 100.

D'autre part, nous n'avons pu déceler de colombine.

Les essais biochimiques donnent lieu aux remarques et aux conclusions déjà signalées à propos du *T. crispa* Miers (pp. 134-138).

TABLEAU I (1)

	1 ^{er} EXTRAIT (alcool à 90°)	2 ^e EXTRAIT (alcool à 80°)
<i>Déviations :</i>		
Avant invertine.	+ 26'	+ 54'
Après invertine.....	+ 16'	+ 40'
<i>Sucres réducteurs :</i>		
Avant invertine.....	117,6	135
Après invertine	220,6	273,2

L'action positive de l'invertine, très lente dans les liquides extractifs neutralisés (Tabl. I), permet de calculer des indices de réduction enzymolytique, 643 et 600, 619 et 560, voisins

(1) Les sucres réducteurs sont exprimés en mg. de glucose et les chiffres ramenés à 200 cm³ de liqueur représentant 100 g. de tiges sèches.

TABLEAU II

	1 ^{er} EXTRAIT (alcool à 90°)	2 ^e EXTRAIT (alcool à 80°)
<i>Déviation :</i>		
Avant invertine.....	+ 34'	+ 1° 4'
Après invertine.....	+ 14'	+ 40'
<i>Sucres réducteurs :</i>		
Avant invertine	119,8	137,4
Après invertine	324,2	361,6

de celui du saccharose. On peut admettre que les tiges sèches renferment 0,40 p. 100 de cet holoside, s'il est complètement dédoublé dans la seconde expérience (Tabl. II).

TABLEAU III

	1 ^{er} EXTRAIT (alcool à 90°)	2 ^e EXTRAIT (alcool à 80°)
<i>Déviation :</i>		
Avant hydrolyse acide.....	+ 14'	+ 40'
Après hydrolyse acide.	+ 44'	+ 1° 20'
<i>Sucres réducteurs :</i>		
Avant hydrolyse acide	324,2	361,6
Après hydrolyse acide....	490,4	824

TABLEAU IV

	1 ^{er} EXTRAIT (alcool à 90°)	2 ^e EXTRAIT (alcool à 80°)
<i>Déviation :</i>		
Avant hydrolyse acide.....	+ 16'	+ 40'
Après hydrolyse acide.....	+ 56'	+ 1° 58'
<i>Sucres réducteurs :</i>		
Avant hydrolyse acide	220,6	273,2
Après hydrolyse acide....	847	1.445,8

Enfin, la présence d'un oside lévogyre semble se manifester également, non par la méthode biochimique, mais par l'hydrolyse sulfurique consécutive.

Les tableaux III et IV, qui constituent respectivement la suite des tableaux I et II, schématisent deux hydrolyses acides de trois et six heures.

Quelques essais ont été réalisés accessoirement sur les racines du *Tinospora tuberculata* Beumée dont nous possédions une très faible quantité.

Ils ont permis d'établir, de façon approximative, les teneurs en colombine : 1,5 à 2 p. 100, et en alcaloïdes totaux : moins de 0,20 p. 100. Ce dernier chiffre s'explique vraisemblablement par la petite taille des échantillons analysés.

La similitude des conclusions se montre tout à fait favorable à un nouveau rapprochement entre les *Tinospora crispa* Miers et *tuberculata* Beumée. Il est probable que des études chimiques approfondies viendront compléter l'identification botanique déjà presque certaine et autoriser la fusion des deux espèces sous le nom original de *Tinospora crispa*.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

A. — Emploi indigène de quelques *Tinospora* médicinaux et du *Cocculus Leaeba* DC.

Les *Tinospora* utilisés dans la médecine indigène possèdent une amertume intense qui peut même, quand les lianes sont enroulées autour d'un arbre, se communiquer à ses fruits (BLANCO [15]). Les décoctés parfois employés dans des essais cliniques ont une saveur si repoussante qu'ils provoquent souvent des vomissements et ne sont pas supportés bien longtemps par la plupart des malades (BOORSMA [19]). On essaie d'ailleurs, dans certaines préparations, de masquer l'amertume de la drogue en l'associant à des substances édulcorantes (sucre, miel) ou aromatiques (poivre, gingembre). Par contre, les animaux n'ont aucune répulsion pour ces plantes : les éléphants sont même très friands des tiges succulentes du *T. cordifolia* Miers (HOOPER [68]).

L'importance du pouvoir *fébrifuge* qu'on attribue, dans les pays tropicaux, à plusieurs *Tinospora*, s'exprime de façon variée et suggestive par les noms vernaculaires qui les désignent.

En Indochine, le *T. crispa* Miers est généralement connu sous le nom de liane-quinine, transformé à l'annamite en **Dây ki nin**. (Rappelons ici que le **Kin-nin** des Chinois serait, d'après DEBEAUX [30], une racine médicinale très analogue à celle de Colombo). Les indigènes l'appellent aussi **Thuộc sôt rét** (médecine contre la fièvre), **Bandaul péch** (liane à moelle précieuse), **Dây thần thông** (liane à intelligence de génie).

Ils l'emploient contre les fièvres rebelles, sous forme de poudre totale ou d'infusé particulièrement actif avec la plante fraîche. « Les Muong s'en servent d'autres manières : ils écrasent des feuilles puis les appliquent au-dessus d'une sapèque placée sur la peau, sur la face inférieure du poignet droit pour les hommes, gauche pour les femmes, opération qu'ils répètent plusieurs fois jusqu'à ce que la fièvre soit tombée » (CREVOST et PÉTELOT [28]).

Dès 1750, RUMPHIUS, comme on l'a vu, en signale l'emploi à Bali et, plus tard, le capitaine WRIGHT, cité par AINS-LIE, le vante pour un fébrifuge aussi actif que le quinquina.

L'Antawali, Bratawali ou Poetrawali des Javanais, qui désigne indistinctement les tiges du *T. Rumphii* Boerl. et du *T. crispa* Miers, a donné lieu, dans ce même domaine, à de nombreux essais cliniques sur lesquels nous reviendrons. Il est recommandé dans les cas de fièvres intermittentes accompagnées d'engorgement du foie et de la rate (WAITZ, cité par HEYNE [64]).

Aux Philippines, le nom de Makabuhay réunit aussi comme antithermiques les *T. crispa* et *reticulata* Miers ; sa signification « qui donne la vie » peut symboliser, selon BLANCO, les vertus curatives de la liane ou la rapide prolifération de ses tiges sectionnées.

Le *T. cordifolia* Miers, Gulancha, Gulbel ou Shindil-kodi des Hindous, est connu de longue date pour ses propriétés fébrifuges déjà indiquées par VAN RHEEDE en 1688.

Les mahométans indigènes pensent que son activité se trouve augmentée quand il croît sur un manguier ou sur un margosa (*Azadirachta indica*) (MOHIDEEN SHERIFF [101]). Il est préférable de le récolter pendant la saison sèche où son amertume est maximum grâce à la concentration de la sève (WARING [141]).

On l'emploie sous des formes extrêmement variées : suc, teinture, décocté, macéré, extrait aqueux de tiges (Palo ou Sat-gilo, encore appelé « Indian quinine ») et même amidon (Gulwel-satwa) ayant retenu par adsorption une partie des substances actives. D'après NADKARNI [104], il serait parfois plus efficace que la quinine.

La racine de l'espèce africaine jouit d'une réputation analogue, d'autant mieux établie que le *T. Bakis* Miers paraît

être le seul *Tinospora* de ce continent. Après GUILLEMIN, PERROTTET et RICHARD, RANÇON a remarqué son usage dans les cas de fièvre bilieuse, simple ou rémittente, surtout parmi les Volofs et les Sérères. HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN supposent que les médecins noirs l'utilisent contre les fièvres en raison de l'abondante diurèse qu'il produit. Ce même caractère justifie aussi plusieurs autres emplois de la liane.

Le **Bakis** fatiguerait moins l'estomac que la quinine (R. P. SÉBIRE). Tout récemment, TROCHAIN [133] a pu constater son action antithermique ; la drogue est même considérée par certains vieux Européens installés depuis longtemps au Sénégal comme un remède spécifique de la fièvre jaune.

Au pouvoir fébrifuge attribué à ces plantes, on associe généralement une action *cholagogue* : « On coupe la souche de **Bakis** en tranches qu'on met à macérer le soir dans un verre d'eau ; le lendemain matin, au réveil, on avale le breuvage amer ainsi obtenu ». (SAMBUC).

Les *T. crispa* et *cordifolia* Miers servent aussi de remèdes dans certains cas d'ictère. La dernière espèce est employée à cet effet par les indigènes d'une façon bien curieuse : autour du cou du malade on dispose une guirlande (**kamlâ-in-mâla**) formée de petits morceaux de tige fraîche longs d'un pouce et réunis par un fil attaché en leur milieu qui les espace de la même distance ; l'effet favorable du traitement se manifeste, disent les Hindous, par l'allongement du collier — vraisemblablement provoqué par la dessiccation ! — (KHORY et KATRAK).

Ces *Tinospora* ont encore une foule d'autres emplois dans les circonstances les plus diverses : contre les coliques (*T. crispa*, RUMPHIUS), la dyspepsie, la diarrhée (fécule du *T. cordifolia* très souvent falsifiée, KIRTIKAR et BASU), contre les vers intestinaux, l'érysipèle, la lèpre, la syphilis, la blennorrhagie, le diabète (BOORSMA).

Si l'efficacité de ces drogues dans bon nombre de cas ne peut être acceptée *a priori* sans un contrôle physiologique rationnel, on ne peut contester les *propriétés toniques et apéritives* dont leur amertume est redevable : il y a plus d'un siècle, le P. Juan DELGADO préparait avec le suc du *Menispermum rimosum* (sans doute *T. reticulata* Miers) d'excellentes pilules pouvant remplacer celles d'aloès (BLANCO).

Le *T. Bakis* Miers ne serait, d'après SAMBUC, qu'un amer comparable à tous ceux que fournit la famille des Ménispermacées et qui remplace sur la côte occidentale d'Afrique le Colombo répandu sur la côte orientale. Le *T. cordifolia* Miers est inscrit à ce même titre aux pharmacopées hindoue et britannique et on l'emploie souvent dans la débilité générale qui suit les grandes maladies. Telle est enfin l'opinion de BACON en ce qui concerne le *Macabuhay* (*T. crispa* Miers).

C'est probablement cette saveur persistante, intolérable dans les préparations concentrées, qui fait de la racine du *T. cordifolia* Miers le puissant émétique vanté par AINSLIE contre les morsures de serpents [1]. Pourtant, BLANCO affirme, au sujet du *T. reticulata* Miers, que, dans ce cas comme dans celui de la fièvre tierce, le malade ne perçoit pas l'amertume des médicaments. D'autre part, alors que BOCQUILLON-LIMOUSIN [17] explique l'efficacité du *Gulancha* par ses propriétés diurétiques et stimulantes, J. F. CAIUS et K. S. MHASKAR [20] ne reconnaissent à cette drogue aucune action thérapeutique dans le traitement des morsures de serpents et des piqures de scorpions.

Les indigènes apprécient encore les vertus de certains *Tinospora* dans les cas de *rhumatismes* : le *Bakis* est consommé dans ce but après décoction chez les Maures et les Toucouleurs, macération chez les Volofs ; il ne faut pas alors absorber d'aliments salés ni prendre du lait caillé et aigri ; on administre aux vieillards et aux convalescents des feuilles sèches pulvérisées moins actives (TROCHAIN).

En Indochine, le *T. tomentosa* ou *malabarica* Miers est particulièrement renommé à cet égard : c'est le *Đày đàu xương* (liane contre les maladies des os) des Annamites, le *Khoan cân đặng* (liane pour renforcer les muscles) des Chinois. On applique sur les points douloureux ses feuilles vertes contusées mélangées à de l'alcool de riz. Comme remède interne, les hommes boivent une teinture de tiges, les femmes un décocté moins énergique (CREVOST et PÉTELOT).

On ne cite pas d'emploi analogue du *T. crispa* Miers dans cette même région ; par contre, selon RUMPHIUS, les Balinais confectionnent des cataplasmes avec la plante broyée. Certains, ne pouvant supporter cet emplâtre visqueux, enroulent la liane autour d'eux après en avoir gratté la par-

tie rugueuse. Dans l'Inde, le *T. cordifolia* Miers est également utilisé de longue date (VAN RHEEDE), seul ou mêlé à certaines huiles.

Citons encore l'usage médicinal qu'on fait aussi de toutes ces drogues dans le traitement des *dermatoses*, de la gale — l'huile d'olive et le soufre qu'on leur adjoint parfois expliquent assez l'efficacité du remède ! —, dans le traitement des plaies et des ulcères atoniques que les noirs traitent volontiers par le *foutan-tan*, topique préparé avec la racine du *T. Bakis* Miers (HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN), comme les indigènes congolais emploient celle du Colombo.

D'après VAN LEENT (PERRÔT et VOGT [112]), le *T. crispa* Miers entrerait, sous les noms de *toeba-bidyi*, *toeba*, *toba*, *touba*, *tuba*, dans la fabrication d'un poison de flèches (ipoh), le Siren des Dayaks de Bornéo, dont la base est le suc concentré de l'*Antiaris toxicaria*. Dans l'Inde, on prépare de même, selon MURRAY [103] un liquide toxique, le *bhoja*, qui renferme, à côté de noix vomique, du sorgho et du *T. cordifolia* Miers. Il est probable que les *Tinospora* n'ajoutent ici aucune action néfaste à celle, bien suffisante, des autres constituants.

Signalons enfin quelques usages religieux et domestiques de ces plantes.

Au cours de certaines cérémonies religieuses, les Brahmes boivent un macéré de *Gulanha* (AINSLIE).

A Java, un collier de *T. crispa* Miers enroulé autour d'un récipient contenant de l'eau assure la conservation du liquide en empêchant le développement des vers (RUMPHIUS). Un extrait d'*Antawali* est parfois fumé en guise d'opium (VAN DER BURG, cité par BOORSMA).

On emploie aux Philippines (BLANCO), pour faire des cordes de guitare, les jeunes racines aériennes, droites et cylindriques, d'une espèce de *Tinospora*, vraisemblablement le *T. reticulata* Miers. L'écorce des racines adventives du *T. cordifolia* Miers peut fournir des fibres textiles (DE LANESAN [86]).

Selon HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN, le *Cocculus Leacba* DC. est considéré, au Sénégal, comme remède souverain contre les affections bilieuses et les fièvres intermittentes, analogue en cela au *Tinospora Bakis* Miers.

Les Arabes préparent avec ses fruits mûrs une boisson alcoolique, le *chamr el madjnûne* (FORSKAL).

Enfin, outre sa réputation de tonique et de fébrifuge, il servirait, dans l'Inde, à remplacer le houblon dans la fabrication locale de la bière et passerait pour un succédané de l'*Anamirta Cocculus* (MURRAY).

B. — Histoire thérapeutique

Comme il ressort du précédent exposé, la renommée locale de certains *Tinospora* tient avant tout au pouvoir fébrifuge qu'on leur attribue. L'engouement tenace et unanime des indigènes a de bonne heure éveillé la curiosité de quelques Européens qui ont eux-mêmes expérimenté ces drogues ou procédé à des essais cliniques.

Déjà, en 1829, PIDDINGTON [113] signale les heureux effets obtenus à Java et aux Philippines avec l'extrait alcoolique de *Menispermum verrucosum* (*Tinospora crispa* Miers). Il en est de même du *Gulancha* de l'Inde employé avec succès dans plusieurs cas de fièvres intermittentes ; pourtant, O'SHAUGHNESSY [108] croit difficilement à l'action fébrifuge de cette plante qu'il considère surtout comme un tonique appréciable.

Au milieu du XIX^e siècle, des officiers du Service de Santé entreprennent aux Indes Néerlandaises une série d'expériences méthodiques dont les résultats sont assez irréguliers [147].

En 1851, HESTER et LINDGREEN constatent la guérison de fièvres quotidiennes ou tierces après quelques jours de traitement par l'extrait aqueux de *Menispermum Cocculus* (*T. crispa* Miers) qu'ils comparent à deux autres fébrifuges alors utilisés : la liqueur de Fowler et l'extrait de *Cedrela*. Un peu plus tard, HARTZFELD, voulant vérifier les observations précédentes, arrive à des résultats décevants : pour lui, bien qu'on ne puisse nier la disparition rapide des premiers accès fébriles après l'ingestion de l'extrait, il serait imprudent d'attribuer cet effet à la drogue, car les fièvres intermittentes caractérisées lui résistent et nécessitent l'emploi du sulfate de quinine. FILET réussit cependant, par un traitement analogue — extrait ou pilules de *Bratawali* — à enrayer des

fièvres quotidiennes parfois accompagnées d'hypertrophie du foie et de la rate. Il assimile la plante à l'*Anamirta cocculus* et s'étonne, après cette confusion, de ne lui trouver aucune toxicité — sauf, chez un sujet, quelques vertiges et vomissements qu'on peut, dit-il, imputer à la maladie aussi bien qu'à l'action du remède ou à son amertume. — VOIGT observe, à propos des résultats de FILET, que les fièvres combattues par le « *Cocculus* » étaient d'une intensité modérée.

Enfin, de semblables expériences faites par MEIJER donnent des résultats peu satisfaisants et justifient à cette époque l'opinion suivante : *la drogue peut être classée parmi les fébrifuges, mais elle n'est pas spécifique des fièvres, surtout de celles dont le caractère pernicieux exige une intervention immédiate.*

En 1859, le pharmacien militaire ALTHEER [3] déclare que, selon le rapport de plusieurs officiers de Santé, le *Cocculus crispus* (*T. crispa* Miers) ne saurait être envisagé comme un succédané de la quinine ; c'est un bon amer comparable à la gentiane et souvent efficace à ce titre dans de légers accès de fièvre. ALTHEER, qui a ébauché une étude chimique de la plante (voir p. 83) pense que l'extrait alcoolique est la préparation la plus active et recommande de l'employer sous la forme pilulaire en raison de son amertume insupportable.

Quelques années plus tard, WARING [141] cherche à préciser l'action du *T. cordifolia* Miers dans vingt cas de fièvres quotidiennes : la drogue empêche le retour de la période froide mais ne paraît avoir *aucune influence sur la période chaude.*

Quant à DE LACALLE [84], il certifie en 1877 que le *Menispermum rimosum* de BLANCO (probablement *T. reticulata* Miers) produit un effet moins intense et moins rapide que le sulfate de quinine ; on ne peut l'employer favorablement que dans certaines fièvres adynamiques dépendant d'autres affections ou dans les fièvres intermittentes simples et récentes.

Aux Philippines, les propriétés antithermiques du *T. crispa* Miers ont été contestées par des médecins européens. En 1906, BACON [8] isola de la liane des substances physiologiquement inactives ; il obtint le même résultat avec l'extrait

aqueux qui se révéla en outre tout à fait *indifférent* à l'égard des amibes. Ces expériences s'accordaient avec celles de CUSHNY.

De nouvelles recherches, faites en 1923 par SELLARDS et LETVA [127] ont montré que la substance amère isolée du *T. Rumphii* Boerl. ne possédait qu'une action insignifiante sur les amibes de la dysenterie.

En Indochine, les Missionnaires utilisent couramment la liane-quinine. Le D^r MENAUT, Directeur de la Santé au Cambodge, affirme que 2 à 3 grammes de plante pris en infusion quotidienne suffisent pour permettre d'en apprécier rapidement la valeur. C'est ce que rapportent CREVOST et PÉTELOT qui proposent pour cette drogue des préparations calquées sur celles du *T. cordifolia* Miers dans la Pharmacopée britannique :

Teinture de tiges sèches au 1/5 avec de l'alcool à 21°.

Dose : 4 à 8 g. par jour.

Macéré aqueux de tiges fraîches au 1/10.

Dose : 30 à 90 cm³ par jour.

Extrait aqueux de tiges sèches au 1/5.

Dose : 0 g. 50 à 1 g. 50 par jour.

Ce dernier extrait a servi à préparer des pilules présentées en 1930 par le D^r SALLET [123].

Il ne semble pas que des essais cliniques sérieux aient été effectués avec le **Bakis** africain ; du moins, nous n'en avons trouvé aucune trace dans la littérature.

CHAPITRE II

ESSAIS PHARMACODYNAMIQUES

A. — Action des alcaloïdes totaux du Bakis

Nous avons opéré sur les alcaloïdes du **Bakis** extraits dans les conditions déjà indiquées (voir p. 104) et où nous n'avons pu déceler que de la palmatine.

La substance alcaloïdique était reprise par de l'acide chlorhydrique à 2 p. 100 et le filtrat neutralisé par de la soude en présence de bleu de bromothymol. On obtenait ainsi une solution jaune de chlorhydrates d'alcaloïdes à 1 p. 100.

Toxicité pour le Cobaye

En injectant par voie sous-cutanée une dose correspondant à 0 g. 005 par kg., on ne constate aucun effet notable, sinon un léger affaissement.

Avec 0 g. 10 par kg., l'animal meurt en 20 minutes sans convulsions.

Un deuxième Cobaye se comporte de la même façon.

Action sur le Chien chloralosé

Chez le Chien anesthésié au chloralose (0 g. 10 par kg.), une injection de 1 cm³ par kg. ($\approx$ 0 g. 01 d'alcaloïdes) dans la veine saphène externe produit une hypotension immédiate de plusieurs centimètres de mercure, suivie d'un retour à la normale en quelques minutes.

Elle s'accompagne de polypnée sans changement de l'amplitude respiratoire.

On observe également une diminution du volume du rein.

Les phénomènes persistent après injection d'atropine : l'hypotension produite par les alcaloïdes du **Bakis** n'est donc pas sous la dépendance du vague.

La berbérine manifeste d'ailleurs une action absolument analogue, déjà observée par différents auteurs à la fin du XIX^e siècle, en particulier par MARFORI [94].

Nous avons en effet constaté les mêmes phénomènes en injectant à un Chien chloralosé une solution de sulfate de berbérine, à la dose de 0 g. 005 par kg.

Action sur l'intestin isolé de Lapin

La solution alcaloïdique paraît être sans action appréciable sur les mouvements pendulaires de l'intestin isolé de Lapin maintenu à 37° dans du liquide de TYRODE oxygéné (1).

ACTION FÉBRIFUGE

Les quelques essais que nous avons tentés visaient à contrôler l'action fébrifuge attribuée par les indigènes aux *Tinospora crispa* Miers, *tuberculata* Beumée, *Bakis* Miers et au *Cocculus Leaeba* DC.

Depuis longtemps, les chimiothérapeutes se sont appliqués à découvrir des substances capables de remplacer la quinine. Devant l'échec de leurs efforts, une autre orientation s'offrait aux chercheurs : celle que leur rappela M. le Professeur Em. PERROT [111] en déclarant « que la phytochimie pouvait peut-être réaliser ce que la chimie synthétique s'était révélée impuissante à édifier ».

C'est dans cet espoir qu'il avait lui-même entrepris, dès 1909, avec ses collaborateurs, une étude systématique des drogues végétales réputées fébrifuges.

Si l'efficacité du *Dichroa febrifuga*, Saxifragacée indochinoise et celle de deux Rubiacées africaines du genre *Crossopteryx* n'ont pu être justifiées jusqu'ici, des résultats satisfaisants ont été obtenus, par contre, avec plusieurs plantes de cette dernière famille : le *Pseudocinchona africana* et quelques *Mitragyna* dont les vertus curatives s'expliquent probablement par l'activité physiologique des alcaloïdes isolés.

Peut-être en sera-t-il de même de certains *Sarcocephalus* actuellement en cours d'étude, autres Rubiacées vantées en Afrique pour leurs propriétés fébrifuges.

(1) F. MERCIER a montré récemment [96] que l'action de la berbérine sur l'intestin isolé varie suivant l'espèce animale et la concentration du soluté. Les alcaloïdes totaux du *Bakis*, où la palmatine est abondante, agissent de la même façon ; nous n'avons constaté aucun effet caractérisé à la concentration de 1 p. 25.000 ; par contre, quand on atteint 1 p. 5.000, une action inhibitrice semble se manifester.

Ces données déjà appréciables ont inspiré à M. le Professeur Em. PERROT une conclusion encourageante : « Au point de vue pratique, il semble qu'il soit bien difficile de songer à lutter sérieusement contre le quinquina et la quinine, mais il n'est pas impossible d'obtenir des substances actives dont l'étude comparative ne paraît déjà pas dénuée d'intérêt ».

Peut-être les substances extraites des *Tinospora* étaient-elles de ce nombre ; c'est ce qu'il fallait savoir. Abandonnant aux médecins coloniaux la partie purement clinique de la question, nous avons procédé à un petit nombre d'essais physiologiques.

Action antithermique sur le Cobaye

L'élévation de température constituant le principal symptôme des « fièvres », il s'agissait de provoquer chez l'animal une hyperthermie expérimentale pour essayer de la combattre avec les alcaloïdes du *Bakis*.

Nous avons eu recours à un dérivé nitré du phénol, la dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine (1) .

Des doses progressives de 0 g. 02 à 0 g. 04 par kg. se sont montrées nettement insuffisantes ; il a fallu atteindre 0 g. 06 pour obtenir une augmentation, notable mais fugace, de la température.

D'autre part, l'accoutumance s'établissant très vite, comme l'indique LAUNOY [87] au sujet du dinitrophénol, il est nécessaire de renouveler les animaux ou, à défaut, de suivre la diminution d'efficacité par des expériences témoins.

Ces restrictions étant faites, nous indiquerons les résultats de deux séries d'expériences effectuées à quelques jours d'intervalle et schématisées par les courbes ci-après.

La dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine était injectée en solution aqueuse à 1,4 p. 100 (0 g. 06 par kg.) et les alcaloïdes sous forme de solution de chlorhydrates à 1 p. 100 (0 g. 02 par kg.).

(1) L'injection au Lapin, par voie intraveineuse, d'un macéré de levure de bière filtré et stérilisé semble produire, suivant certains auteurs, une hyperthermie plus durable ; mais, chez le Cobaye, la voie sous-cutanée, seule facilement utilisable, ne nous a pas donné de résultat satisfaisant.

I. — Cobaye mâle. Poids = 600 gr. (fig. 33).

1. Injection témoin de dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine : la température augmente de 3°,3 en 30 minutes puis décroît brusquement.

2. Injection de dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine : la température augmente de 1°,2 en 10 minutes. Au bout de ce temps (A), injection de solution alcaloïdique : après 30 minutes, chute rapide de la température.

La solution alcaloïdique paraissant agir, en présence de l'agent hyperthermisant, une demi-heure seulement après son injection, nous avons essayé de faire coïncider son action avec celle, immédiate, de la dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine.

3. Injection de solution alcaloïdique : la température décroît de 0°,9 en 20 minutes. Au bout de ce temps (B), injection de dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine : la température s'élève progressivement ; elle atteint seulement 38°,9.

5. Injection de dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine montrant l'effet de l'accoutumance à la fin des expériences, trois semaines environ après la première.

II. — Cobaye femelle. Poids = 645 gr. (fig. 34).

1. Injection témoin de dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine : la température augmente de 1°,7 en 25 minutes puis décroît brusquement.

2. Injection comparative d'une solution de chlorhydrate basique de quinine à 1 p. 100 (0 g. 01 par kg.) : on constate un très léger abaissement de température. Au bout de 10 minutes (A), injection de dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine : la température continue à décroître pendant quelques minutes puis remonte peu à peu vers 39°,4.

3. Injection de la solution alcaloïdique : la température décroît de 0°,5 en 5 minutes. Au bout de ce temps (B), injection de dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine : la température augmente jusqu'à 39°,1, puis décroît peu à peu.

4. Injection témoin de dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine montrant l'effet de l'accoutumance à la fin des expériences, trois semaines environ après la première.

Il ressort de ces deux séries d'expériences que *les alcaloïdes du Bakis*, extraits dans les conditions indiquées, *semblent produire une hypothermie appréciable*, assez variable suivant l'état de l'animal.

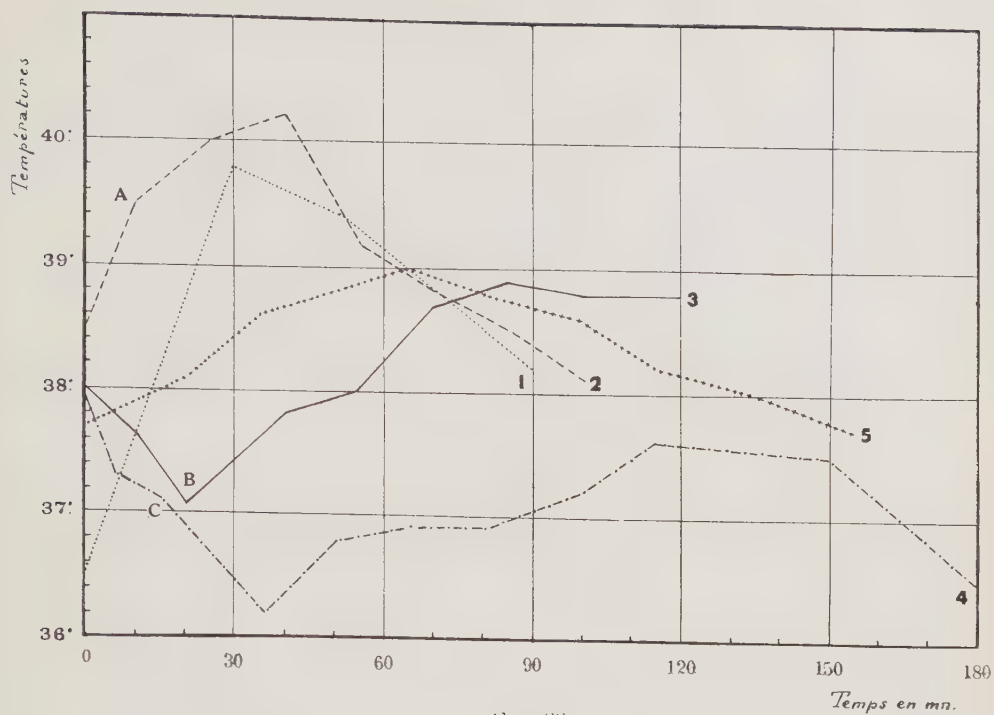


FIG. 33.

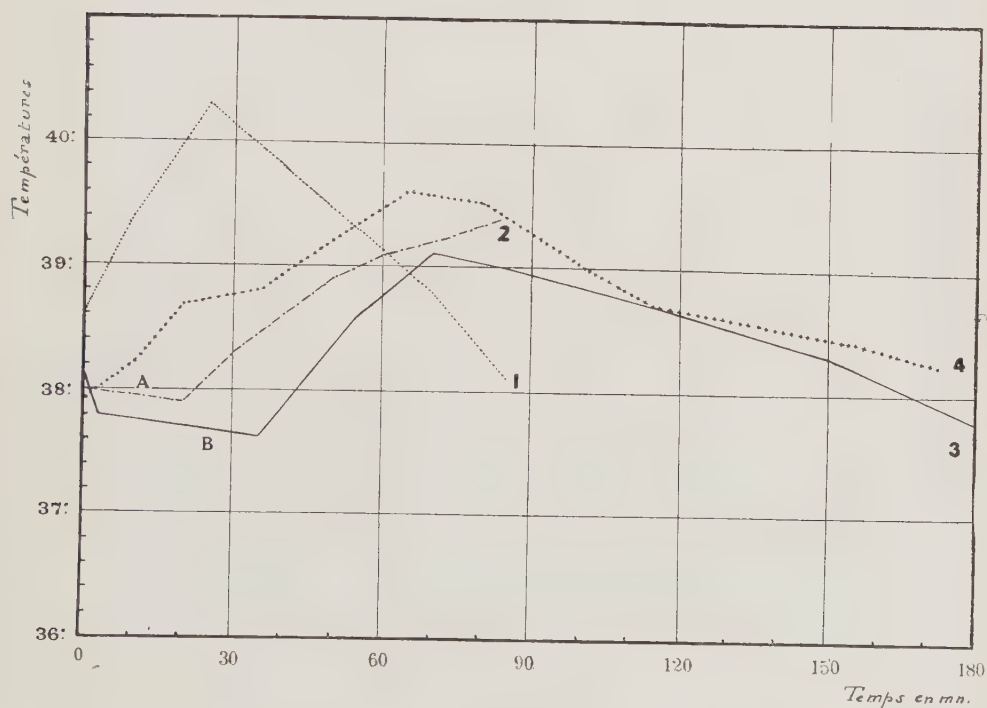


FIG. 34.

Mais il est évident qu'une conclusion affirmative ne saurait être autorisée que par un grand nombre d'essais portant sur des animaux renouvelés à chaque expérience.

Le sulfate de quinine, essayé parallèlement, a provoqué un abaissement de température moins évident que les alcaloïdes du **Bakis**. Cela tient peut-être à l'insuffisance de la dose injectée, ou au fait que la quinine, si efficace dans les fièvres paludéennes, se montre, comme on le reconnaît actuellement, beaucoup moins active dans les hyperthermies d'origine différente.

B. — Action de la Palmatine

Toxicité pour le Cobaye.

Nous avons utilisé la substance alcaloïdique précédemment obtenue (p. 105), en solution aqueuse à 1 p. 100 neutralisée par une trace d'acide chlorhydrique.

L'injection sous-cutanée d'une dose correspondant à 0 g. 08 d'alcaloïde par kg. n'a provoqué chez l'animal aucun désordre apparent.

Comme la berbérine, la palmatine paraît donc peu toxique, tout au moins pour le Cobaye.

Les alcaloïdes du Colombo ont fait l'objet d'une étude pharmacologique importante : celle de BIBERFELD, en 1910 [14].

L'auteur a constaté effectivement une action déprimante sur la pression artérielle qui s'affirme surtout avec la palmatine : nous l'avons observée précédemment.

Les trois alcaloïdes (palmatine, columbamine, jatrorrhizine) paralysent le système nerveux central de la Grenouille.

La palmatine produit le même effet sur les Mammifères. Elle a une action spéciale sur les centres respiratoires qu'elle paralyse, plus intensément que la morphine puisque 0 g. 03 suffisent à provoquer la mort chez un Lapin de grosseur moyenne. Enfin, contrairement aux deux alcaloïdes phénoliques, elle diminue le péristaltisme intestinal.

Action antithermique sur le Cobaye.

Elle paraît se manifester dans un essai de la série I effectué entre les expériences 3 et 5 (fig. 33, courbe 4).

4. Injection de solution de palmatine : la température décroît de $1^{\circ},7$ en 35 minutes. Au bout de ce temps (C), injection de dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine : la température s'élève progressivement ; elle n'atteint que $37^{\circ},6$ et, 35 minutes après, recommence à s'abaisser sensiblement.

La palmatine semble produire un *abaissement de température* plus marqué que les alcaloïdes totaux du **Bakis**. C'est vraisemblablement à elle que ces derniers doivent leurs propriétés antithermiques puisqu'elle représente leur constituant principal.

Action sur les Protozoaires.

Si la dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine augmente la température en activant les oxydations cellulaires, on sait toutefois que l'hyperthermie pathologique ne relève pas nécessairement du même mécanisme, et qu'un antithermique est parfois peu efficace à l'égard de certaines fièvres.

Pour être suffisante, l'activité du remède doit atteindre, en effet, les microorganismes eux-mêmes : c'est ce qui explique les vertus fébrifuges de la quinine.

La quinine, poison protoplasmique général, paralyse surtout les organismes inférieurs : en solution à 1 p. 20.000, elle diminue, en quelques minutes, les mouvements des paramécies les plus vigoureuses ; des amibes d'eau douce sont rapidement immobilisées dans une solution de quinine à 1 p. 50.000 (ZUNZ [148]).

Nous avons voulu vérifier cette toxicité pour étudier comparativement l'action de la palmatine.

Des Vorticelles, Protozoaires Flagellés très mobiles, meurent bientôt au contact d'une solution de sulfate de quinine à 1 p. 20.000.

Une expérience parallèle faite avec une solution de palmatine du **Bakis** à la même concentration n'a donné aucun

résultat : dans une solution à 1 p. 200, les Vorticelles sont encore vivantes au bout de deux heures.

Il ne semble donc pas que la palmatine agisse sur les êtres unicellulaires, tout au moins sur ceux que nous avons pu nous procurer.

D'après CURCI [29], l'action antipyrétique de la berbérine serait due à la paralysie des vaisseaux périphériques et à la dispersion de chaleur consécutive. Il se peut que l'abaissement de température provoqué par la palmatine relève du même mécanisme.

Suivant une publication antérieure de TORTORA [131], la berbérine serait sans action dans la malaria, aussi bien sur les manifestations fébriles que sur l'hypertrophie de la rate.

Pourtant, d'après CHOPRA, DIKSHIT et CHOWHAN [25], ce même alcaloïde, inactif sur le *Plasmodium*, s'est montré efficace sur l'agent du bouton d'Orient (*Leishmania tropica*) : aux concentrations de 1 p. 80.000, il arrêterait définitivement *in vitro* le développement du parasite. Peut-être la palmatine serait-elle douée d'une sélectivité comparable et susceptible des mêmes applications.

En résumé, *l'abaissement de température, souvent constaté dans les cas de fièvres par l'emploi du Bakis, semble justifié en apparence, plus par son action antithermique indéniable que par sa toxicité à l'égard des microorganismes (1).*

Mais il est évident que ces quelques expériences sont tout à fait insuffisantes. Seuls, des essais cliniques, effectués dans les régions mêmes où sévit le paludisme et conduits méthodiquement, pourront autoriser une conclusion définitive.

L'action physiologique de la « sangoline » (oxyacanthine ou base très voisine) n'a pu être étudiée, à notre grand regret, sur la faible quantité d'alcaloïde que nous possédions.

Quant à la colombine, nous avons essayé de l'injecter au Chien, par voie intraveineuse, en solution dans l'alcool à

(1) La même explication hypothétique est évidemment applicable au Sangol dont la teneur en palmatine paraît encore plus élevée.

30° (1) : elle ne manifeste aucune activité appréciable à des doses déjà importantes (2). Pourtant, en raison de son abondance, on pouvait penser que le **Bakis** et le **Sangol** lui étaient en partie redevables de leur activité.

Il est certain que la substance amère mériterait, à cet égard, une étude expérimentale sérieuse.

C. — Action de la Picrorétine

Quelques essais ont été réalisés sur le Cobaye avec des préparations d'origines différentes.

La picrorétine telle que nous avons pu l'isoler était employée sous forme d'une solution à 1 p. 100 dans l'alcool à 30°, à peine opalescente (3).

À la dose de 0 g. 02 par kg., on ne constate aucune manifestation de toxicité sauf une légère élévation de température, d'ailleurs fugace. Une dose triple produit le même effet.

L'action hypothermisante s'est également montrée négative vis-à-vis de la dinitrophényl-méthyl-glyoxalidine, à ces mêmes concentrations et dans les conditions expérimentales déjà précisées (p. 159).

Ces résultats négatifs s'accordent jusqu'ici avec les publications antérieures. Il se peut toutefois que la renommée de la liane-quinine soit un jour pleinement justifiée, surtout si l'on s'attache à isoler de la *plante fraîche* le principe amer non altéré, tel que l'emploie instinctivement la thérapeutique indigène.

(1) L'alcool à 30° n'est pas un solvant de choix pour la colombine. Il était cependant impossible d'utiliser sans risque un alcool de titre supérieur ou d'autres solvants efficaces trop éloignés de la neutralité ; c'est d'ailleurs ce qui semble confirmé par des expériences anciennes : des auteurs, ayant étudié l'action de la colombine en présence d'alcool fort ou d'acide acétique, n'ont pu, en toute certitude, attribuer au principe amer les résultats de leurs observations.

(2) D'après le Dr Roux [35], son ingestion produirait, à faible dose une augmentation des sécrétions digestives, à dose plus élevée des troubles intestinaux parfois très graves.

(3) Ici encore, le seul solvant utilisable se prête mal à l'obtention de solutions limpides et concentrées.

CONCLUSIONS

C'est à l'étude de quelques Ménispermacées des genres *Tinospora* et *Cocculus* que nous avons essayé d'appliquer le mieux possible nos premiers efforts vers la recherche.

Bien des obstacles sont survenus, parfois difficiles à vaincre. S'ils nous ont obligée à un travail persévérant, ils se sont montrés moins salutaires dans le domaine pratique en entraînant d'innombrables essais et, avec eux, une perte toujours trop grande des substances péniblement obtenues.



Dans la partie botanique, nous exposons, après un rappel indispensable de quelques généralités sur la famille, les caractères des genres *Tinospora* et *Cocculus*, et illustrons par des cartes la distribution géographique du premier.

L'étude histologique a porté sur tous les échantillons que nous pouvions observer. Elle complète certaines descriptions anciennes en précisant, par exemple, la nature et la répartition des éléments sécréteurs. De plus, dans chaque espèce, quelques organes sont examinés pour la première fois.

Nous avons enfin comparé de nombreuses publications antérieures pour expliquer les confusions de terminologie qu'on y rencontre fréquemment.

Au point de vue chimique, nos principales recherches ont été faites sur la racine du *Tinospora Bakis* Miers.

Après avoir retrouvé la colombine, nous nous sommes appliquée à l'extraction et à l'étude des substances alcaloïdiques qui l'accompagnent.

Contrairement à l'assertion de HECKEL et SCHLAGDEN-HAUFFEN, le *Bakis* ne paraît pas, à notre avis, contenir de pélosine.

Nous avons isolé une base jaune sous forme d'iodhydrate. Rapprochée successivement de la berbérine et des alcaloïdes du Colombo, elle s'est montrée identique à la *palmatine* de

cette dernière drogue. A cette occasion, il nous a semblé utile d'attirer l'attention sur les caractères spéciaux des alcaloïdes du même groupe, dont l'extraction et le dosage ne peuvent être effectués avantageusement par les méthodes classiques.

Le **Bakis** contient environ 2 à 3 p. 100 de colombine et moins de 1 p. 100 d'alcaloïdes totaux.

La racine du *Cocculus Leaeba* DC. que nous avons examinée parallèlement renferme aussi de la colombine (1 p. 100) et à peine 1 p. 100 d'alcaloïdes dont la palmatine constitue la majeure partie.

La présence de colombine et de palmatine autorise, dans une certaine mesure, l'emploi des deux drogues africaines comme succédanés du Colombo.

Alors que nous n'avions pu retrouver dans le **Bakis** la « sangoline » signalée par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN, nos résultats ont été plus satisfaisants dans le cas du **Sangol** : ayant isolé cette base de façon assez imprévue, nous avons établi qu'elle peut être comparée, sinon identifiée à l'*oxycanthine*, alcaloïde phénolique de certains *Berberis*.

Dans les tiges des *Tinospora crispa* Miers et *tuberculata* Beumée, le principe amer ou picrorétine paraît être la seule substance abondante. Les alcaloïdes n'y existent qu'à l'état de traces.

Des essais biochimiques suivis d'hydrolyses acides ont révélé de façon suffisamment nette la présence de saccharose et celle d'un oside lévogyre.

Après de nombreuses tentatives d'isolement de la substance amère, nous avons montré qu'elle ne peut être assimilée à l'oside lévogyre entrevu et que, dans la drogue sèche, ses caractères sont ceux d'une résine. Sans doute l'étude de la plante fraîche permettrait-elle l'extraction de la picrorétine inaltérée et la détermination de sa nature.

Quelques recherches pharmacodynamiques ont prouvé, chez le Cobaye, une toxicité appréciable des alcaloïdes totaux du **Bakis** et confirmé, avec l'innocuité de la palmatine à des doses déjà fortes, quelques propriétés de ce corps.

Quant au pouvoir fébrifuge de la drogue, apprécié des indigènes, il n'est pas impossible de l'attribuer à l'action

antithermique qu'elle semble manifester à l'égard du Cobaye et qui serait due, tout au moins en partie, à la palmatine elle-même.

La picrorétine telle que nous l'avons obtenue ne paraît pas, au contraire, abaisser la température des animaux, normaux aussi bien que fébricitants, même à des doses considérables.

*
**

Vous espérons que ce modeste travail permettra l'orientation d'études plus approfondies. Nous croyons aussi qu'en nous révélant dès l'abord la complexité du monde végétal notre apprentissage scientifique n'aura pas été vain. Puisse-nous en retirer quelque expérience si, selon notre désir, nous essayons un jour de perfectionner cette ébauche.

Vu :

Le Président de la Thèse,

EM. PERROT.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,

P. GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. AINSLIE (W.). — *Materia Indica*. London, 1826, II, 377.
2. ALESSANDRI (P. E.). — Cité par DREUILHE (A.). *Les Ménispermées et leurs produits. Thèse Pharm.*, Montpellier, 1887, 23.
3. ALTHER (J. J.). — Chemisch-physiologische Onderzoek naar het bittere bestanddeel van *Cocculus crispus* DC. *Geneesk. Tijdschr. voor Nederlandsch-Indië*, 1859, 7, 613-628.
4. AWE (W.). — Die Nomenklatur der Berberinähnlichen Alkaloide. *Arch. der Pharm.*, 1932, 279, 156-163.
5. AWE (W.). — Ueber die Verwendung von Amalgamiertem Zink zur Reduktion von Dehydro-berbiniumsalsen zu Berbin-Derivaten und über einige neue Derivate des Berbins. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1934, 67, (1), 836-840.
6. AWE (W.) und BRACHVOGEL (R.). — Die Inhaltsstoffe der Columbowurzel. *Pharm. Ztg*, 1936, 81, 488-490.
7. BACKER (C. A.). — Flora van Batavia. I, Dicotyledones Dialypetalae. *Meded. uitg. Dep. van Landb.*, 1907, n° 4, 32-35.
8. BACON (R. F.). — The physiologically active constituents of certain Philippine medicinal plants. *Philipp. Journ. of Sc.*, 1906, 1, 1029-1031.
9. BAILLON (H.). — Sur les genres *Chasmanthera* et *Jateorhiza*. *Adansonia*, Paris, IX, 1870, 306-307.
10. BAILLON (H.). — *Histoire des Plantes*. Paris, III, 1872, 21-22.
11. BEILLE (L.). — *Précis de Botanique Pharmaceutique*. Paris, 1935, 2° éd., II, (1), 513-527.
12. BENTHAM (G.) and HOOKER (J. D.). — *Genera Plantarum*. Londini, I, 1862-1867, 31, 34.
13. BERMOND (A.). — *Le Totaquina. Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1936.

14. BIBERFELD (J.). — Ueber die Wirkung der Colombo-Alkaloide. *Zeitschr. für exp. Pathol. und Ther.*, 1910, 7, 569-576.
15. BLANCO (M.). — Flora de Filipinas. Manila, 1837, 810-812.
16. BLOTTIÈRE (R.). — Etude anatomique de la famille des Ménispermées. *Thèse Pharm.*, Paris, 1886, 49-51.
17. BOCQUILLON-LIMOUSIN (H.). — Etude des plantes des colonies françaises. II, Plantes alexitères des colonies françaises de l'Asie et de l'Afrique. Paris, 1893, 28.
18. BÖDEKER (C.). — Chemisch-physiologische Untersuchung einige Stoffe aus der Familie der Menispermaceen. *Ann. Chem. und Pharm.*, 1849, 69, 37.
19. BOORSMA (W. G.). — Onderzoek naar de Plantenstoffen van Nederlandsch-Indië. *Meded. uit Slands Plant.*, 1902, 52, 32-43.
20. CAIUS (J. F.) and MHASKAR (K. S.). — Notes on indian Scorpions. *Indian Journ. of med. Research*, june 1932.
21. CANDOLLE (A.-P. de). — Regni vegetabilis Systema Naturale. Parisiis, I, 1818, 509-546.
22. CANDOLLE (A.-P. de). — Prodrômus systematis naturalis regni vegetabilis. Parisiis, I, 1824, 95-104.
23. CHEVALIER (Aug.). — Flore de l'Afrique centrale française. Paris, 1913, 1, 8-9.
24. CHEVALIER (Aug.). — Les Iles du Cap Vert. *Rev. Bot. appl. et Agr. colon.*, 1935, 15, 995.
25. CHOPRA (R. N.), DIKSHIT (B. B.) and CHOWHAN (J. S.). — Pharmacological Action of Berberine. *Indian Journ. of med. Research*, 1932, 19, 1193-1203.
26. COLEBROOKE (H. T.). — On the Indian Species of *Menispermum*. *Trans. Linn. Soc. London*, 1821, 13, 60-62.
27. CORRE et LEJANNE. — Matière médicale et toxicologie coloniale. Paris, 1887, 151.
28. CREVOST (C. et PÉTELOT (A.). — Catalogue des Produits de l'Indochine. — Plantes médicinales. *Bull. économ. Indochine*, 1929, nouv. sér., I, 30-34.

29. CURCI (A.). — Ricerche sperimentali sull'azione biologica della Berberina. *Ann. Chim. e Farmacol.*, 1886, 4, 32-53.
30. DEBEAUX (J.-O.). — Essai sur la pharmacie et la Matière médicale des Chinois. Paris, 1865, 56.
31. DELABY (R.) et BREUGNOT (M^{lle} Y.). — Sur la détermination rapide de l'indice d'acétyle des corps gras. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1932, 39, 354-361.
32. DIELS (L.). — Menispermaceae. — In : ENGLER (A.). *Das Pflanzenreich*, Leipzig, 46, IV, 94, 1910.
33. DRURY (H.). — The useful plants of India. London, 1873, 427-428.
34. DUJARDIN-BEAUMETZ (G.) et EGASSE (E.). — Les Plantes médicinales indigènes et exotiques. Paris, 1889, 726-727.
35. DUQUESNEL. — Cité par le D^r Roux. De la Colombine. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1886, (5), 13, 615.
36. ENDLICHER (S.). — Genera Plantarum secundum ordines naturales disposita. Vindobonae, I, 1836-1840, 825-829.
37. FALTIS (F.). — Ueber die Konstitution des Berberins sowie über einige Abkommlinge desselben. *Monatsh. für Chem.*, 1910, 31, 557-581.
38. FEIST (K.). — Alkaloide und Bitterstoffe der Columbowurzel. *Arch. der Pharm.*, 1907, 245, 586-637.
39. FEIST (K.), AWE (W.) und ETZRODT (H.). — Ueber die Absorptionsspektren der Alkaloide der Columbowurzel und einiger Derivate des Berberins. *Arch. der Pharm.*, 1934, 272, 817-826.
40. FEIST (K.) und DSCHU (G. L.). — Ueber die Alkaloide der Columbowurzel. *Arch. der Pharm.*, 1925, 263, 295.
41. FEIST (K.), KUNTZ (E.) und BRACHVOGEL (R.). — Ueber die Bitterstoffe der Columbowurzel. *Lieb. Ann.*, 1935, 519, 124-133, et 1936, 521, 184-188.
42. FEIST (K.), RINTELEN (P.) und KUNTZ (E.). — Ueber die Bitterstoffe der Columbowurzel. *Lieb. Ann.*, 1935, 517, 119-133.

43. FEIST (K.) und SANDSTEDT (G.). — Ueber Palmatin und Columbamin. *Arch. der Pharm.*, 1918, **256**, 1-32.
44. FELICIANO (M. J.). — Macabuhay, *Tinospora reticulata*, Menispermaceae. *Proc. first Philipp. pharm. Convention*, 1921, 65-71.
45. FLEMING (J.). — Catalogue of Indian Medicinal Plants. Calcutta, 1810, 27.
46. FLÜCKIGER (F. A.). — Cité par DYMOCK (W.), WARDEN (C. J. H.) and HOOPER (D.). *Pharmacographia indica*. London, Bombay, Calcutta, I, 1889-1890, 56.
47. FORSKÅL (P.). — *Flora Aegyptiaco-arabica*. Hauniae, 1775, 171-172.
48. FRANÇOIS (M.) et BLANC (L.-G.). — Méthode générale de préparation des iodobismuthates des alcaloïdes à l'état cristallisé. *Bull. Soc. chim. France*, 1923, (4), **33**, 333-341.
49. FREY (O.). — Ueber Columbin. *Lieb. Ann.*, 1907, **351**, 372-378.
50. GADAMER (J.). — Ueber die Alkaloide der Columbo-wurzel. *Arch. der Pharm.*, 1902, **240**, 450-454.
51. GAGNEPAIN (F.). — Ménispermacées, In : LECOMTE (H.). *Flore générale de l'Indochine*. Paris, I, 1907, 130-133.
52. GAZE (R.). — Ueber Berberin und Hydroberberin. *Arch. der Pharm.*, 1890, **228**, 604.
53. GESTEAU (P.). — Un appareillage nouveau pour l'étude facile et rapide de l'absorption et du pouvoir rotatoire dans les radiations ultra-violettes. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1936, (8), **24**, 201.
54. GORDIN (H. M.). — Vorkommen und Nachweis des Berberins in Pflanzen. *Arch. der Pharm.*, 1902, **240**, 147.
55. GORIS (A.). — Localisation et rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux. *Thèse d'Agrégation*, Paris, 1914, 82-84.
56. GRESHOFF (M.). — Tweede Verslag van het Onderzoek naar de Plantenstoffen van Nederlandsch-Indië. *Meded. uit Slands Plant.*, 1898, **25**, 21-22.

57. GUGNARD (L.). — Le jardin botanique de la Faculté de Pharmacie de Paris, 4^e éd., revue et mise à jour par P. GUÉRIN. Paris et Toulouse, 1929, 15.
58. GUILLEMIN (J.-A.), PERROTTET (S.) et RICHARD (A.). — *Florae Senegambiae Tentamen*. Parisiis, 1830-1833, 12-13.
59. GUNZEL (E.). — Ueber die Alkaloide der Columbowurzel. *Arch. der Pharm.*, 1906, **244**, 257-269.
60. HARTWICH (C.). — Die neuen Arzneidrogen aus dem Pflanzenreiche. Berlin, 1897, 389.
61. HASSCARL (J. K.). — *Plantae javanicae rariores*. Bero-lini, 1848, 166-167.
62. HECKEL (E.) et SCHLAGDENHAUFFEN (F.). — Sur l'alca-loïde du Sangol. *C. R. Ass. franç. Avanç. Sc.*, Mar-seille, 1891, (1), 189.
63. HECKEL (E.) et SCHLAGDENHAUFFEN (F.). — Sur le Bakis (*Tinospora Bakis* Miers) et le Sangol (*Cocculus Leaeba* G. P. et Rich.) du Sénégal et du Soudan. *Ann. Inst. colon. Marseille*, 1895, **2**, 51-77.
64. HEYNE (K.). — De nuttige Planten van Nederlandsch-Indië. Batavia, 1916, II, 116, et 1927, I, 619-620.
65. HILGER (A.). — Ueber Columbin und Colombosaüre. *Apoth. Ztg*, 1896, **11**, 73.
66. HOLMES (E. M.). — False Calumba root. *Pharm. Journ.*, 1904, (4), **19**, 892.
67. HOOKER (W. J.). — Niger Flora. London, 1849, 215.
68. HOOPER (D.). — Some drugs of British Sikkim. *Pharm. Journ.*, 1888-1889, (3), **19**, 225.
69. HUNKIARBHEYENDIAN (R.). — Des produits fournis à la Matière médicale par la famille des Ménispermées. *Thèse Pharm.*, Paris, 1887, 77-78.
70. *Index Kewensis plantarum phanerogamarum*. — Oxon-ii, 4 vol., 8 suppl., 1893-1930.
71. JANOT (M.-M.) et FAUDEMAY (P.). — Silicotungstate cristallisé d'hordénine. Dosage de l'hordénine. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1932, **39**, 288.
72. JUSSIEU (A.-L. de). — *Genera Plantarum secundum ordines naturales disposita*. Parisiis, 1789, 284-286.

73. KARRER (W.). — Darstellung eines krystallisierten herzwirksamen Glykosides aus *Convallaria majalis* L. *Helv. Chim. Acta*, 1929, **12**, 506-511.
74. KHORY (R. N.) and KATRAK (N. N.). — *Materia medica of India and their Therapeutics*. Bombay, 1903, 30-31.
75. KIRTIKAR (H. R.) and BASU (B. D.). — *Indian Medicinal Plants*. Allahabad, 1918, 48-52.
76. KLEIN (G.) und BARTOSCH (H.). — Der mikrochemische Nachweis der Alkaloide in der Pflanze. — V. Der Nachweis von Berberin. *Osterr. bot. Ztschr.*, 1928, **77**, 6, 12.
77. KLUNGE (A.). — Réaction de la berbérine. *Schweiz. Wochenschr. für Pharm.*, 1874, **12**, 247-249.
78. KONDO (H. et T.). — Sur l'alcaloïde du *Cocculus laurifolius* DC. — Cité par : *Chimie et Industrie*, 1926, **16**, 82.
79. KONDO (H.) und TOMITA (M.). — Ueber die Alkaloide der *Berberis Thumbergii* DC., var. *Maximowiczii* Franch. *Arch. der Pharm.*, 1930, **268**, 549-559.
80. KONDO (H.) und TOMITA (M.). — Ueber die phenolischen Alkaloide von *Cocculus trilobus* DC. *Arch. der Pharm.*, 1931, **269**, 433-442.
81. KONDO (H.) und TOMITA (M.). — Stereochemische und biogenetische Betrachtungen über die Biscoclaurin-alkaloide. XLV. Mitteilung über die Alkaloide von *Sinomenium* - und *Cocculus* - arten. *Arch. der Pharm.*, 1936, **274**, 65-82.
82. KRAFFT (K.). — *Systematisch-anatomische Untersuchung der Blattstruktur bei den Menispermaceen*. Stuttgart, 1907.
83. KURZ (S.). — *Forest Flora of British Burma*. Calcutta, 1877, I, 51-53.
84. LACAILLE (J. de). — *Gac. de Sanit. milit.*, 25 mai 1877, 258, par : *Bull. gén. Thér. méd. et chirurg.*, 1877, **93**, 189.
85. LAMARCK (J.-B.). — *Encyclopédie méthodique*. — Botanique. Paris, 4, an IV de la Rép., 96.

86. LANESSAN (J.-L. de). — Les plantes utiles des Colonies françaises. Paris, 1886, 593-594.
87. LAUNOY (L.). — Notions de Pharmacodynamie. Leçons sur la toxicité. Paris, 1935, 231.
88. LEBOURDAIS. — Mémoire sur les principes immédiats des végétaux, leur nature et la manière de les obtenir. *Ann. Chim. et Phys.* 1848, (3), **24**, 64.
89. LINNÉ (C.). — Species Plantarum. Berolini, 1805, 4, (2), 826-827.
90. LORET (V.). — La flore pharaonique. *Ann. Soc. bot. Lyon*, 1887, **15**, 56.
91. MABEU (J.). — Les produits fournis à la Matière médicale par la famille des Ménispermacées. *Mémoire manuscrit déposé pour le Prix MENIER, Ecole Sup. Pharm.*, Paris, 1900.
92. MABEU (J.). — Sur les organes sécréteurs des Ménispermacées. *Bull. Soc. Bot. France*, 1906, **53**, 651-654.
93. MARAÑON (J.). — The bitter principle of Makabuhay, *Tinospora Rumphii* Boerl. *Philipp. Journ. of Sc.*, 1927, **33**, 357.
94. MARFORI (P.). — Recherches pharmacologiques sur l'hydrastine, sur la berbérine et sur quelques-uns de leurs dérivés. — Cité par RICHET (C.), Dictionnaire de Physiologie, **2**, 1897, 76.
95. MASCRÉ (M.). — Sur le dosage des alcaloïdes de la lobélie. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1930, **37**, 209-219.
96. MERCIER (F.). — Variabilité des effets de la berbérine sur l'intestin isolé. *C. R. Soc. de biol.*, 1937, **125**, 1066-1070.
97. MHASKAR (K. S.) and CAIUS (J. F.). — Indian Plant Remedies used in Snake-bite. *Indian Journ. of med. Research*, jan. 1931.
98. MIERS (J.). — A few Remarks on the Menispermaceae. *Ann. and Mag. of Nat. History*, 1851, (2), **7**, 33-45.
99. MIERS (J.). — On the Menispermaceae. *Ann. and Mag. of Nat. History*, 1864, (3), **13**, 315-323.
100. MIQUEL (F. A. G.). — Menispermaceae. *Annales Musei Botanici Lugduno-Batavi*, 1869, **4**, 80.

101. MOHIDEEN SHERIFF KHAN BAHADUR. — *Materia Medica of Madras*. Madras, 1891, I, 9-11.
102. MORINI (F.). — Contribuzione allo studio anatomico del caule delle Menispermacee. *Mem. R. Accad. Sc. Istit. Bologna*, 1902-1904, (5), **10**, 655-656.
103. MURRAY (J.). — *In* : WATT (G.). *A Dictionary of the economic products of India*. Calcutta, 1893, **6**, (4), 63-67.
104. NADKARNI (K. M.). — *The Indian Materia Medica*. Bombay, 1927, 223-226.
105. NIEUWENHUIS (M.), VON UXKÜLL und GÜLDENBANDT. — Extraflorale Zuckerausscheidungen und Ameisenschutz. *Ann. Jard. bot. Buitenzorg*, 1907, **21**, 227-228.
106. NÖRDLINGER (H.). — Querschnitte von hundert Holzarten. Stuttgart, 1869, V, 12-13.
107. ORECHOFF (A.). — Ueber die Alkaloide von *Berberis heteropoda*. *Arch. der Pharm.*, 1933, **271**, 323-327.
108. O'SHAUGHNESSY (W. B.). — *The Bengal Dispensatory and Companion to the Pharmacopœia*. London, 1842, 198.
109. PARDO DE TAVERA (T. H.). — *Plantas medicinales de Filipinas*. Madrid, 1892, 22-23.
110. PERROT (Em.). — Du tissu criblé. *Thèse d'Agrégation*, Paris, 1899, 150-160, 207-210.
111. PERROT (Em.). — Les Drogues indigènes de l'Afrique tropicale et équatoriale française. *Extrait des Rapp. du Congrès de Pharmacie de Liège*, 16, 17, 18 et 19 novembre 1934.
112. PERROT (Em.) et VOGT (Em.). — Poisons de flèches et poisons d'épreuve. Paris, 1913, 206, 215-216.
113. PIDDINGTON (H.). — Notices on the Kat-Karanja, Gulancha and Rohuna. *Trans. Med. and Physic. Soc. of Calcutta*, 1829, **4**, 429-436.
114. POMMERENNE (H.). — Beiträge zur Kenntnis der Alkaloide von *Berberis aquifolium*. *Arch. der Pharm.*, 1895, **233**, 127-174.
115. POST (G. E.). — *Flora of Syria, Palestine and Sinaï*. Beirut, 1932, I, 27.

116. POSTERNAK (S.). — De la technique du dosage de l'acide phosphorique à l'état de phosphomolybdate de baryum. *Bull. Soc. chim. France*, 1920, (4), **27**, 564-568.
117. POULSEN (V. A.). — Lufttrodderne hos *Tinospora crispa* Miers. *Vidensk. Meddel. fra den naturhist. Forening i Kjobenhavn*, 1902, 235-237.
118. RAFFENEAU-DELILE (A.). — Mémoire sur les plantes qui croissent spontanément en Egypte. *In* : Description de l'Egypte, Paris, **9**, 1813, 284-285.
119. RANÇON (A.). — Dans la Haute-Gambie. *Ann. Inst. Colon. Marseille*, 1894, **2**, 284.
120. RICHTER (E.). — Ueber Berberin und seine Bestimmung. *Arch. der Pharm.*, 1914, **252**, 192-205.
121. ROBERT (M^{lle} T.). — Recherches sur le rôle physiologique du calcium chez les végétaux. *Thèse Doct. ès sc.*, Paris, 1915, 67, etc.
122. RUMPHIUS (G. E.). — Herbarium Amboinense. *Amstelodami*, V, 1750, 82-83.
123. SALLET (A.). — La liane-quinine. *Bull. Soc. méd.-chirurg. Indochine*, avril 1930.
124. SAMBUC (C.). — Contribution à l'étude de la flore et de la Matière médicale de la Sénégambie. *Thèse Pharm.*, Montpellier, 1887, 56.
125. SANTOS (J. K.). — Stem and leaf structure of *Tinospora Rumphii* Boerl. and *Tinospora reticulata* Miers. *Philipp. Journal of Sc.*, 1928, **35**, 187-208.
126. SÉBIRE (R. P. A.). — Les plantes utiles du Sénégal. Paris, 1899, 8.
127. SELLARDS (A. W.) and LEIVA (L.). — Investigations concerning the treatment of Amœbic dysentery. *Philipp. Journ. of Sc.*, 1933, **22**, 2, 4, 5.
128. THIES (W.) und WEHMER (C.). — Vorkommen von Glucosiden wenig bekannter Konstitution. — *In* : KLEIN (G.). *Handbuch der Pflanzenanalyse*. Wien, III, 1932-1933, 1238.
129. THONNER (F.). — The Flowering Plants of Africa. London, 1915, 201.

130. TINKLER (C. K.). — The constitution of Berberine
Trans. Chem. Soc. London, 1911, **99**, 1340-1347.
131. TORTORA (I.). — Sull'impiego dei Sali di Berberina nel
tumore cronico di milza per malaria con febbre e
senza. *Morgagni*, 1878, **20**, 287-296.
132. TREUB (M.). — Observations sur les plantes grimpantes
du jardin botanique de Buitenzorg. *Ann. Jard. bot.*
Buitenzorg, 1883, **3**, 176-177, 181.
133. TROCHAIN (J.). — Divers usages de quelques plantes du
Sénégal. *Rev. Bot. appl. et Agr. colon.*, 1935, **15**,
183.
134. TRUHAUT (R.). — Les Plantes à berbérine. *Mémoire ma-*
nuscrit déposé pour le Prix MENIER. Fac. de Pharm.,
Paris, 1932.
135. TUNMANN (O.). — Beiträge zur angewandten Pflanzenmi-
krochemie. V. Zur Mikrochemie der Colombo-
wurzel. *Apoth. Ztg.*, 1912, **27**, 268-270.
136. ULRICH (T.). — Ueber Columbin. *Lieb. Ann.*, 1907, **351**,
363-371.
137. VALLOT (J.). — Etudes sur la flore du Sénégal. *Bull. Soc.*
Bot. France, 1882, **29**, 223-224.
138. VAN RHEEDE (H.). — Hortus malabaricus. Amstelo-
dami, VII, 1688, 37-39.
139. VOLKENS (G.). — Die Flora der Ägyptisch-arabischen
Wüste. Berlin, 1887, 86-89.
140. WARDLEWORTH (T. H.). — Spurious Drugs recently
met with. *Chem. and Drugg.*, 1891, **39**, 737.
141. WARING (E. J.). — Pharmacopœia of India. London,
1868, 9-11.
142. WESSELY (F.), DINJASKI (K.), ISEMAN (W.) und SINGER (G.). — Zur Kenntnis der Bitterstoffe der
Kolombowurzel. Untersuchungen über das Kolum-
bin. *Monatsh. für Chem.*, 1935, **66**, 87-100.
143. WESSELY (F.), ISEMAN (W.), SINGER (G.) und SCHÖ-
NOL (K.). — Zur Kenntnis der Bitterstoffe der Co-
lumbowurzel. *Lieb. Ann.*, 1936, **522**, 41-47.

144. WESSELY (F.), SCHÖNOL (K.) und ISEMAN (W.). — Zur Kenntniss der Bitterstoffe der Columbowurzel. Ueber das Palmarin. *Monatsh. für Chem.*, 1936, **68**, 21-28.
145. WIGGERS (A.). — Ueber Pelosin. *Lieb. Ann.*, 1840, **33**, 81-92.
146. WITTSTOCK. — Das Columbin, eine neue krystallinische Substanz in der Columbowurzel. *Pogg. Ann.*, 1830, **19**, 298-300.
147. X... *Geneesk. Tijdschr. voor Nederlandsch-Indië*, 1854, **3**, 231-234, et 1855, **4**, 569-574.
148. ZUNZ (E.). — *Eléments de Pharmacodynamie spéciale*. Paris, 1932, II, 1063.
-

ORLÉANS. — SOCIÉTÉ NOUVELLE DE L'IMPRIMERIE DU LOIRET
